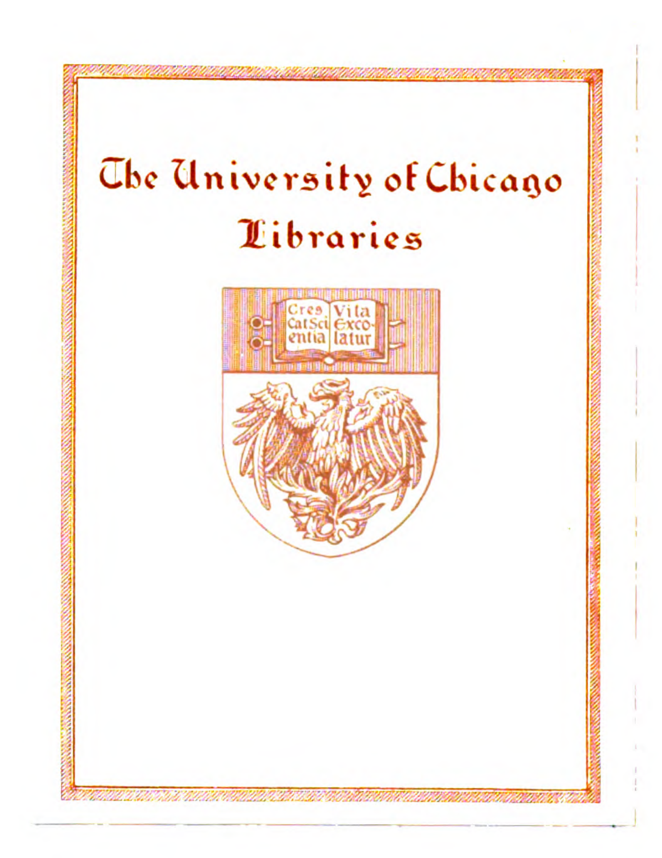


Crescat Scientia Vita Excolatur

ZEITSCHRIFT

FÜR

HEILKUNDE.

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. H. CHIARI, PROF. A. v. EISELSBERG,
PROF. A. FRAENKEL, PROF. E. FUCHS, PROF. V. v. HACKER,
PROF. R. v. JAKSCH, PROF. M. LÖWIT, PROF. E. LUDWIG,
PROF. E. NEUSSER, PROF. R. PALTAUF, PROF. A. v. ROSTHORN,
PROF. L. v. SCHRÖTTER UND PROF. A. WEICHSELBAUM.

(REDAKTION: PROF. H. CHIARI IN PRAG.)

XXIV. BAND (NEUE FOLGE IV. BAND), JAHRGANG 1903.

ABTEILUNG
FÜR
INTERNE MEDIZIN
UND
VERWANDTE DISZIPLINEN.

MIT 6 TAFELN SOWIE 14 FIGUREN UND 2 KURVEN IM TEXTE.



WIEN UND LEIPZIG.
WILHELM BRAUMÜLLER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
1903.

DRUCK VON FRIEDRICH JASPER IN WIEN.

INHALT.

Seite

WALKO, Dr. KARL (Prag). — Über autochthone Thrombose der Hirnsinus und der Vena magna Galeni . . . . 1— 18

HAYASHIKAWA, Dr. CHOBEI (Prag). — Über die bakteriologische Diagnose des Typhus abdominalis nebst Bemerkungen über Anreicherungsversuche mittelst der aktiven Beweglichkeit der Typhusbazillen. (Mit 3 Tabellen.) . . . . 19— 48

PICK, Dr. FRIEDEL (Prag). — Über den Einfluß mechanischer und thermischer Einwirkungen auf den Blutstrom und Gefäßtonus. (Mit 1 Figur und 8 Tabellen im Texte.) . . . . 49— 69

ERBEN, Dr. FRANZ (Wien). — Über die Ursache der Peptonbildung im leukämischen Blute . . . . 70— 79

SÜSSWEIN, Dr. JULIUS (Wien). — Ein Fall subakuter spinocerebellarer Ataxie mit anatomischem Befund. (Hierzu 1 Figur im Texte und Tafel I und II.) . . . . 80—109

LANGER, Dr. JOSEF (Prag). — Über Isoagglutinine beim Menschen, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. (Hierzu 18 Tabellen im Texte.) . . . . 111—141

WALKO, Dr. KARL (Prag). — Über den Einfluß der Fette auf die Magenverdauung und über die Behandlung der Hyperazidität. (Mit 8 Tabellen im Texte.) . . . . 142—189

HITSCHMANN, Dr. EDUARD, und LEHNDORFF, Dr. HEINRICH (Wien). — Ein Fall leukämieartiger Erkrankung mit schwerer megaloblastischer Anämie und eigentümlichem Exanthem. (Mit 1 Tabelle im Texte.) . . . . 190—204

LÖWIT, Prof. Dr. M., und SCHWARZ, Dr. KARL (Innsbruck). — Über Bakterieidie und Agglutination im Normalblute. (Mit 41 Tabellen im Texte.) . . . . 205—249 und 301—348

PICHLER, Dr. KARL (Klagenfurt). — Ein Fall von Haemangioma hepatis. Heilung durch Exstirpation . . . . 250—259

HAIM, Dr. EMIL (Wien). — Über Knochenveränderungen bei akutem Gelenksrheumatismus im Röntgenbilde. (Hierzu Tafel III—VI.) . 260—272

FERRANNINI, Prof. LUIGI (Palermo). — Über experimentelle Aorteninsuffizienz. (Mit 2 Kurven und 12 Figuren im Texte.) . . 273—299

NEUTRA, Dr. WILHELM (Wien). — Über den Einfluß akuter Infektionskrankheiten auf die Leukämie . . . . 349—400

JAKSCH, Prof. Dr. R. v. (Prag). — Weitere Beobachtungen über die Mengen des im Blute des kranken Menschen sich vorfindenden Harnstoffes. (Hierzu 2 Tabellen im Texte.) . . . . . 401—423



Professor Max Saenger.

Am 12. Jänner 1903 starb in Bubentsch bei Prag der o. ö. Professor der Geburtshilfe und Gynäkologie und Vorstand der geburtshilflich-gynäkologischen Klinik an der deutschen Universität in Prag Herr Dr. Max Saenger, kgl. sächsischer Medicinalrath, im 50. Jahre seines Lebens.

Wiewohl es ihm nur kurze Zeit gegönnt war, als Leiter dieser grossen Doppelklinik zu fungiren, was er, wenn auch schon vordem ein Gynäkologe von anerkanntem Weltrufe, stets als das Ziel seiner Wünsche bezeichnet hatte, so vermochte er doch in dieser Stellung so hervorragende Eigenschaften als klinischer Chef und als Lehrer zu zeigen, dass die deutsche Universität in Prag durch seinen Hingang einen schwersten Verlust erleidet. Dieser Verlust trifft aber auch empfindlich die Zeitschrift für Heilkunde, der er als Mitarbeiter angehörte, der er für die Abtheilung für Chirurgie und verwandte Disciplinen die erste von ihm inspirirte grössere wissenschaftliche Arbeit von Assistenten seiner Klinik in Prag zur Publication übergab und der er auch für die Zukunft weitere Arbeiten in Aussicht gestellt hatte.

(Aus der medicinischen Klinik des Prof. R. v. Jaksch.)

Ueber autochthone Thrombose des Hirnsinus und der Vena magna Galeni.

Von

Dr. Karl Walko,
klinischem Assistenten.

So häufig auch spontan oder im Anschlusse an verschiedene Erkrankungen Thrombenbildung in den peripheren Venen zur Beobachtung kommt, so selten ist die Entstehung der autochthonen Hirnsinusthrombose unter Entfaltung eines ziemlich typischen, in der Schnelligkeit der Entwicklung und des Ablaufes meist unerklärlichen Krankheitsbildes.

In Folgendem sei hier ein derartiger Fall beschrieben, und anschliessend die Genese und Erscheinungsform dieser seltenen Krankheit erörtert.

Die Patientin A. C., 49 Jahre alt, hereditär mit Tuberculose belastet, steht seit 20 Jahren mit Husten und Lungenkatarrhen in ärztlicher Behandlung. Sie hatte einmal eine Lungenentzündung und mehrere Male Rippenfellentzündung durchgemacht. In der letzten Zeit litt sie an einem gelben Ausfluss aus dem Genitale sowie Metro- und Menorrhagien. Sie wurde deshalb an eine gynäkologische Klinik aufgenommen und am 18. April 1902 daselbst operirt (Episiotomie. Exstirpation eines fibrösen Polypen mit nachfolgendem Curettement ohne Narkose).

Patientin fühlte sich nach der Operation ganz wohl. Am 21. klagte sie über Kopfschmerzen, die jedoch zeitweilig nachliessen. Am 23. traten plötzlich Erbrechen auf, Steigerung der Kopfschmerzen. leichtes Zittern in den Händen, Temperatursteigerungen bis 38·6° C. welche Erscheinungen in wechselnder Intensität anhielten. Am 26. April stellten sich Nachmittags im Anschlusse an eine starke psychische Erregung Verlust des Sprachvermögens und Somnolenz ein, welche sich binnen kurzer Zeit bis zum tiefen Sopor steigerte.



In diesem Zustande wurde die Kranke an die Klinik des Prof. *R. v. Jaksch* gebracht.

28. April. Die Patientin liegt wie in tiefem Schlafe ruhig und schlaff, führt zeitweilig kleine Bewegungen mit den Extremitäten aus, reagirt jedoch selbst auf starkes Anschreien nicht. Nur Berührungen der Fusssohlen, des Gesichtes und an der Stirne rufen geringe Abwehrbewegungen hervor. Die Augenlider sind krampfhaft geschlossen und können nur gewaltsam geöffnet werden. Die Pupillen sind mittelweit gleich, auf Lichteinfall prompt reagirend.

Die Herzaction ist beschleunigt, 108—114, rhythmisch, der Puls von geringer Füllung und Spannung. Die Athmung, 28 in der Minute, erfolgt regelmässig; die Temperatur schwankt zwischen 37·4 und 38·5° C. Während des Tages treten klonische Zuckungen in den unteren Extremitäten, sowie eine leichte linksseitige Facialisparese auf.

Den Stuhl und Harn lässt Patientin unter sich. An beiden Gesässbacken zeigt sich beginnender Decubitus in Form blasenförmiger Epidermisabhebungen.

Am 29. April wird die Patientin in der Klinik von Prof. *v. Jaksch* vorgestellt und dabei folgender Status aufgenommen:

Vor Allem ist auffallend, dass sich die Kranke anscheinend in tiefem Schlafe befindet, die Athmung ist dabei regelmässig. Von Zeit zu Zeit hat es den Anschein, als ob die Kranke bemüht wäre, die Augen etwas zu öffnen; bei gewaltsam geöffneten Augen zeigt sich normale Pupillenreaction, doch erscheint die linke Pupille etwas weiter als die rechte. Die Nase und die angrenzenden Partien der Wange sind cyanotisch verfärbt. Die linke Nasolabialfalte ist weniger ausgesprochen als rechts. Der Mund wird fest geschlossen gehalten und kann nur mit Gewalt geöffnet werden, es ist also Trismus vorhanden. Der Kopf ist nach links hin gedreht, dabei besteht ausgesprochene Contractur der Nackenmuskeln, desgleichen ist deutlicher Opisthotonus vorhanden.

Die oberen Extremitäten sind in den Ellbogengelenken gebeugt, wobei sich ein leichter Tonus bemerkbar macht, die Finger der linken Hand sind dachziegelförmig über einander geschlagen, dabei krampfhaft gebeugt. Auffallend ist ein in der linken oberen Extremität zeitweilig auftretendes Zittern. Die linke untere Extremität ist im Kniegelenke gebeugt, die rechte gestreckt. Adductorencontractur nicht vorhanden.

Die Prüfung der Sensibilität ergibt: Stärkere Nadelstiche scheinen an den Extremitäten, namentlich an den Fusssohlen Schmerzempfindungen auszulösen, was sich durch Zittern auch an den contralateralen Extremitäten und geringen Abwehrbewegungen kundgibt, welch letztere

rechts stärker als links sind. Nadelstiche am Thorax und Abdomen rufen anscheinend keine Schmerzempfindung hervor. Die Patellarreflexe sind beiderseits gesteigert; Fussclonus ist nicht vorhanden.

Die Aufnahme des somatischen Status ergibt folgenden Befund:

Die Patientin ist von schwächlichem Körperbau, schwacher Musculatur und geringem Panniculus adiposus.

Die allgemeine Hautdecke sehr blass, im Gesicht leichte Cyanose. An beiden Gesässbacken ziemlich ausgebreiteter, in einzelnen nicht tief greifenden Bläschen auftretender Decubitus. Der Hals lang, schmal, ohne Erweiterung der Jugularvenen. Der Thorax lang, flach, das Mammagewebe fast gar nicht entwickelt. Die Athmung von abdominalem Typus, gleichmässig, rhythmisch. Ueber dem Thorax abnorm lauter tiefer Percussionsschall. Es besteht bedeutendes Volumen pulmonum auctum. Ueber den Lungen vorne und rückwärts allenthalben vesiculäres Athmen. Der Herzspitzenstoss nicht sichtbar. Die Herzdämpfung etwas verkleinert, die Herztöne normal. Die Percussion ergibt allenthalben meteoristischen Schall.

Die klinische Diagnose lautete auf Meningitis cerebrospinalis e causa ignota und Nephritis chronica. Die Untersuchung des katheterisirten Harnes ergab das Vorhandensein von mässigen Mengen von Eiweiss. Im Harnsedimente zeigten sich reichliche Leukocyten, hyaline und granulirte Cylinder, spärliche Nierenepithelien, meist körnig oder fettig degenerirt.

Die Untersuchung des Blutes ergab 4,450.000 rothe, 27.000 weisse Blutkörperchen, das Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 164; Hämoglobingehalt nach *v. Fleischl* = 72·8% = 10·2 *g*.

Die Analysirung des Blutbildes ergab in nach *Ehrlich* gefärbten Präparaten bei einer Gesammtzählung von 1778 Leukocyten folgenden Befund:

1451 = 81·68% polynucleäre Neutrophile,
113 = 6·35% kleine Lymphocyten,
80 = 4·49% grössere Lymphocyten,
121 = 6·81% Uebergangsformen,
13 = 0·66% polynucleäre Eosinophile.

Die erwähnten Uebergangsformen repräsentirten sich als doppelt und dreifach so gross wie die polynucleären Neutrophilen und zeigten in dem rosa gefärbten, nicht granulirten Plasma einen grossen, gelappten, meist excentrisch gelegenen, sehr schwach blau gefärbten Kern.

In dem Blute bestand demnach eine absolute und relative Vermehrung der polynucleären neutrophilen Zellen und der Uebergangsformen.



Der weitere Verlauf gestaltete sich derart, dass bei gleichbleibend tiefem Koma die allgemeine Körperstarre namentlich in den unteren Extremitäten und im Rücken, die Cyanose im Gesichte, namentlich an der Stirne, deutlicher hervortraten. Zeitweilig liess die Starre ganz nach, so dass die Patientin schlaff im Bette lag. Unter Anstieg der Temperatur auf 39° und des Pulses auf 120, Erschwerung der Athmung und Auftreten von reichlichem Rasseln in den unteren Partien der Lunge, namentlich links, trat am 29. April, 8 Uhr Abends, der Exitus ein.

Das Sectionsprotokoll vom 30. April 1902 (Secant Herr Hofrath Prof. *Chiari*) ergab: Der Körper 163 *cm* lang, zart gebaut, mit zarter Musculatur an den oberen und stärkerer an den unteren Extremitäten. In der Subcutis an den oberen Extremitäten, am Halse und am Thorax sehr wenig Fettgewebe, am Unterleib und an den unteren Extremitäten reichlicheres solches.

Die allgemeine Decke sehr blass mit ganz blassen Todtenflecken an der Rückseite. Die Todtenstarre ziemlich stark. In der Regio sacralis mehrere bis 6 cm^2 grosse, auf Decubitus zu beziehende Excoriationen. Das Haar braun, die Pupillen weit, gleich. Der Hals ziemlich dünn. Der Thorax lang, wenig gewölbt. Die Brustdrüsen klein, mit blassen Warzen und Warzenhöfen. Der Unterleib leicht ausgedehnt.

Die weichen Schädeldecken blass, der Schädel 51 *cm* im Horizontalumfange messend, gewöhnlich dick, sklerotisch. Die harte Hirnhaut der Lumina vitrea fest adhärent, in ihrem Sinus im Allgemeinen flüssiges und frisch geronnenes Blut. **Im Sinus transversus dexter, im Torcular Herophili fahle obturirende Thromben. Die inneren Meningen zart, blass, deutlich ödematös.** Die basalen Arterien zartwandig. **In der Vena magna cerebri obturirende Thrombose, die sich fortsetzt auf die Venen der Tela chorioidea ventric. III., und die beiden Plexus chorioidei laterales und rechts mehr als links entwickelt ist.**

Im Zusammenhange damit im Ependym des dritten Ventrikels, dann im Ependym der Vorderhörner beider Seitenventrikel, in der Cella media und dem Hinterhorn des rechten Seitenventrikels, weiter im Corpus callosum und in den superficialen Theilen der beiden Thalami optici und rechterseits fast im ganzen Corpus striatum und in dem vorderen Schenkel der Capsula interna zahlreiche punktförmige Ekchymosen, um die die Hirnsubstanz weicher und gelblicher verfärbt erscheint. Sonst die Hirnsubstanz blass. Die Ventrikel nicht erweitert. Das Zwerchfell rechts bis zur vierten, links zur fünften Rippe reichend.

Die Schilddrüse sehr klein, von gewöhnlicher Durchschnittszeichnung und mittlerem Blutgehalt. In der Luftröhre reichliche wässerig-schleimige Flüssigkeit, ihre Schleimhaut blass, eben so auch die des Larynx und Pharynx. Die Venen am Halse mit flüssigem Blut gefüllt. Die rechte Lunge an der Spitze fest angewachsen und hier durch alte Schwiele verdichtet, sonst lufthältig, ödematös, ziemlich blass, etwas substanzärmer. Die linke Lunge ganz ebenso beschaffen. Im Herzbeutel einige Cubikcentimeter klaren Serums. Das Herz von gewöhnlichen Dimensionen, in seinen Höhlen nur flüssiges und frisch geronnenes Blut, seine Klappen zart, sein Fleisch bleich.

In der Aorta stellenweise geringgradige Verdickung der Intima. In einzelnen Aesten der Pulmonalarterien, in den beiden Lungen fahle Emboli.

Der Oesophagus blass. Die peribronchialen Lymphdrüsen stärker anthrakotisch. In der Bauchhöhle kein abnormer Inhalt. Die Leber blass, gewöhnlich gross; in ihrer Blase helle gelbe Galle. Die Milz etwas kleiner, sehr blass, schlaff. Die beiden Nieren bedeutend kleiner, sehr blass, derber. Die Capsula fibrosa festhaftend, so dass beim Abziehen derselben Theile der Rinde mitgehen. Die Schleimhaut der Calices, der Becken und der beiden Ureteren blass. In der Harnblase spärlicher trüber Harn, ihre Schleimhaut leicht geröthet. Die Vagina schlaff, glatt. Im Hinterende der Vulva etliche Episiotomienähte. Der Uterus grösser, dadurch, dass im Fundus ein kugeliges Myom von circa 4 *cm* Durchmesser eingelagert ist, und sich ein zweites haselnussgrosses Myom in der linken Wand des Corpus eingelagert findet. Letzteres gegen das Cavum uteri vorspringend.

Die Schleimhaut des Uterus blutig infiltrirt. In der Gegend des rechten Hornes an der Mucosa ein $^1/_2$ *cm* dicker und ebenso langer Gewebsstiel zu sehen, dessen freies Ende unregelmässig zottig wie abgerissen erscheint.

Die Adnexa uteri normal, bis auf Obliteration des abdominalen Endes der linken Tube. In den paravaginalen Venen rechts wie links Thrombose. Im Magen spärlicher Speisebrei, seine Schleimhaut blass.

Im Darme gallig gefärbte, chymöse respective fäculente Massen, seine Schleimhaut blass. Das Pankreas stark lipomatös. Die Nebennieren gewöhnlich beschaffen.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Myomata uteri (Status post exstirpationem polypi uteri). Thrombosis venarum perivaginalium. Embolia ramorum art. pulmonalis. Morbus Brightii chronicus. Thrombosis sinus transversi dextri et confluentis sinuum nec non venae

magnae cerebri subsequente oedemate et haemorrhagia multiplice cerebri. Tuberculosis obsoleta apicum pulmon.

Bei der Besprechung der Genese der autochthonen Thromben sei hier von der Entstehung der Sinusthrombose durch locale entzündliche Processe in der Umgebung des Sinus, im Ohr, an der Aussenfläche des Schädels (durch Erysipel, Parotitis, Ekzem etc.) und septischer Allgemeininfection abgesehen und nur jene Ursachen berücksichtigt, welche für die Entwicklung der ersteren massgebend sind.

Nächst der *Virchow*'schen Lehre von der Entstehung der Thrombose durch Blutstockung und veränderte Molecularattraction zwischen Blut und Oberflächentheilchen, nahmen auch *Birch-Hirschfeld* und *v. Recklinghausen* u. A. die Verlangsamung des Blutstromes und Herabsetzung der Triebkraft des Herzens als Hauptgrund für die Thrombenbildung an, mit der ausdrücklichen Betonung, dass Veränderungen der Gefässwand dazu nicht nöthig sind.

Diese Anschauung wurde durch die Untersuchung *Glenard's*[1]), *Baumgarten's*[2]), *Naunyn's*[3]) u. s. w. mindestens sehr zweifelhaft, wenn nicht gar widerlegt, welche gezeigt haben, dass sich das Blut in aseptisch und schonend unterbundenen Abschnitten der Venen (z. B. der Vena jugularis) selbst Monate lang flüssig erhält, ohne dass es zur Gerinnung kommt. Einen einfachen Gegenbeweis kann man schliesslich auch in der *Bier*'schen Methode der Anwendung langdauernder venöser Hyperämie sehen, wo bei erheblicher Verlangsamung des Blutstromes Thrombosenbildung nicht erfolgt.

Die Auffassung der Thrombose als rein mechanischer Vorgang trat durch die späteren Untersuchungen allmälig in den Hintergrund, welche namentlich anatomische Veränderungen der Gefässwand und pathologische Blutverhältnisse als die Ursache bezeichnen.

So erhielt die Lehre von der Genese durch die experimentellen Untersuchungen *Zahn's*[4]) eine wesentliche Förderung.

Er wies nach, dass sich Texturveränderungen der Intima durch Ansammeln und Anhaften von weissen Blutkörperchen manifestiren und Thrombenbildung durch dieselben Gewebselemente eingeleitet und zustande gebracht werden.

Zahn fand, dass selbst die geringsten Veränderungen der Gefässwand hinreichend sind, um ein Anhaften der Leukocyten und damit Thrombose zu veranlassen.

[1]) *Glenard*, citirt bei *Proby*, De la thrombose chez les chlorotiques. Thèse de Lyon, Steinheil, 1889.

[2]) *Baumgarten*, Berliner klinische Wochenschrift. **23**, 385, 1886.

[3]) *Naunyn*, ibid. **23**, 587, 1886.

[4]) *Zahn*, Virchow-Hirsch' Jahresberichte. **7**, 195, 1872 und **9**, 287, 1874.



Die Anschauung *Zahn's* wurde durch spätere Beobachter vielfach bestätigt, nachdem bereits früher Veränderungen der Intima bei den verschiedenen Krankheiten gefunden worden waren.

Schon *Virchow* beschreibt bei der Chlorose eine Degeneration der Intima mit Auftreten von gelben makroskopisch sichtbaren Flecken.

Auch *Ponfick*[1]) constatirt bei marantischen Individuen die Verfettung der Intima, desgleichen *Eichhorst*[2]), *Bollinger, Rénant* u. A.

Nach den Untersuchungen von *Ebert* und *Schimmelbusch*[3]) sind Veränderungen der Glätte der Gefässwand das ursächliche Moment der Thrombenbildung, indem Thromben nicht auftreten, wenn die Intima nekrotisch aber glatt ist, ja selbst bei Fehlen der Intima, wenn die Media glatt ist.

Sie bemerken, dass eine Gefässläsion nur dann Thrombose herbeiführt, wenn eine Circulationsstörung durch sie herbeigeführt wird.

Neben der Alteration der Gefässwand wurden noch fehlerhafte Blutbeschaffenheit, i. e. stärkerer Gehalt an Blutplättchen *(Bizzozero)*, erhöhte Gerinnungsfähigkeit, Fibrinbildung und Blutgerinnung hervorgehend aus absterbenden weissen Blutkörperchen in fibrinogenhaltiger Flüssigkeit *(Weigert)* als Ursachen angenommen.

So erklärt *Birch-Hirschfeld*[4]) das häufige Vorkommen von Thrombenbildung bei der Chlorose durch die Neigung des Blutes zu rascher Gerinnung. Die Blutsveränderungen selbst brauchen nach den Beobachtungen *Schweitzer's*[5]) bei der chlorotischen Thrombose durchaus nicht so bedeutend zu sein.

In vier darauf hin untersuchten Fällen fand sich nur bei einem hochgradige Oligochromämie, bei einem anderen starke Oligocythämie.

Im Allgemeinen dürften die Ursachen der Thrombenbildung in den Hirnsinus in Ernährungsstörungen der Venenwand (Endothelverlust, Verfettung etc.) unter Hinzutreten besonders günstiger Umstände — z. B. fehlerhafte Blutbeschaffenbeit, Vorhandensein von Excrescenzen an der Sinuswand und Balken, das Lumen des Sinus durchsetzend etc. — nicht allein bei chlorotischen und marantischen Individuen, sondern auch bei Erkrankungen des Herzens und der Gefässe gelegen sein.

Bezüglich der Arten der Thromben ist zu bemerken, dass weisse Thromben nur bei fliessendem Blute, rothe Thromben auch bei völliger

---

[1]) *Ponfick*, citirt bei *Zahn*, l. c.

[2]) *Eichhorst*, cit. bei *Schweitzer*, l. c.

[3]) *Ebert* und *Schimmelbusch*, Virchow's Archiv. **103**, 331, 456, 1886.

[4]) *Birch-Hirschfeld*, Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. **11**, 28, 1892.

[5]) *Schweitzer*, Virchow's Archiv. **152**, 364, 1898.



Stagnation der Blutbewegung nur dann eintreten können, wenn Läsionen der Gefässwand vorhanden sind.

In unserem Falle ist eine eindeutige Erklärung der Ursache nicht möglich, nachdem hier gleichzeitig mehrere günstige Umstände für das Zustandekommen einer Thrombose bestanden. Es sei diesbezüglich der chronischen Nephritis gedacht, bei welcher erfahrungsgemäss Gefässwandalterationen und Thrombenbildung keine seltenen Erscheinungen sind (siehe auch *Heubner*[1]). Auch der durch die langdauernden Uterusblutungen bedingte marantische Zustand und die Blutveränderungen können hier zur Erklärung mit herangezogen werden, so die Oligochromämie und die stärkere Leukocytose. Für die Entstehung der Thromben in den paravaginalen Venen dürfte bei diesen marantischen Individuen die einfache Unterbindung des Polypen und das Curettement, eventuell auch das längere Herabziehen des Uterus bei der Operation die Veranlassung gegeben haben.

Die Thrombenbildung in dem Sinus entwickelte sich vom Sinus transversus dexter aus, wie die fahle Farbe es wahrscheinlich macht, und breitete sich dann auf den Torcular Herophili und den Sinus rectus weiter aus.

Gleichwohl die Sinusthrombose als selbstständiges Krankheitsbild im Allgemeinen zu den grossen Seltenheiten gehört, sind in der Literatur eine Reihe von Fällen in Bezug auf die Genese und den Krankheitsverlauf beschrieben.

Gute Zusammenstellungen über eigene und früher publicirte Fälle finden sich bei *v. Dusch*[2]), *Meissner*[3]) und *Wrede*[4]). Gleichwohl erregte jeder wiederkehrende Fall bezüglich der Pathogenese und der Schwierigkeit der Differentialdiagnose immer neues Interesse.

Heubner[5]), in dessen Publication die ältere Literatur und die Symptomatologie der Sinusthrombosen besondere Berücksichtigung fand, beschrieb einen Fall bei einem Mann, der an chronischer Tuberculose und Nephritis litt. Die Thrombose entwickelte sich unter folgenden Erscheinungen: Kopfschmerz, Delirien, einseitige Ptosis, leichte Facialisparese, einseitige Taubheit, Krämpfe, welche Symptome in ihrer Intensität wechselnd zum Theil wieder verschwanden, ohne dass wesentliche Störungen des Sensoriums vorhanden waren. Der

[1]) *Heubner*, Archiv der Heilkunde. Leipzig. **9**, 417, 1858.
[2]) *v. Dusch*, Schmidt's Jahresberichte. **105**, 21, 1860.
[3]) *Meissner*, Schmidt's Jahresberichte. **131**, 308, 1866.
[4]) *Wrede*, Petersburger medicinische Zeitschrift. **8**, 9, 1869.
[5]) *Heubner*, l. c.



Exitus erfolgte unter gleichzeitig schweren Erscheinungen der Lungen-, Nieren- und Darminfection.

Die Section ergab: Der Sinus longitudinalis superior und die in denselben einmündenden Venen bis in den Anfängen der beiden Sinus transversi thrombosirt. Die Sinus der Schädelbasis, auch die Sinus cavernosi stark erweitert, in letzterem der rechten Seite ein Gerinnsel. Die Hirnsubstanz hyperämisch, in der Rindensubstanz beider Theile eine Anzahl von frischen Hämorrhagien.

Ein unserem Falle sehr ähnlicher wurde von *Bollinger*[1]) veröffentlicht.

Bei einem 19jährigen Mädchen trat allmälig ein schlafsüchtiger Zustand auf, aus welchem sie weder durch kalte Uebergiessungen und Bäder, noch durch Anrufen und starke Reize zu erwecken war. Drei Stunden vor dem Tode traten unter Temperaturanstieg bis auf 41° C. Trismus, Opisthotonus, Cyanose und erschwerte Athmung auf. Der Harn enthielt etwas Eiweiss.

Die Section ergab frische Thrombose des rechten queren Blutleiters. Der Thrombus setzte sich auf den Sinus rectus, die Vena magna Galeni und den Sinus longitudinalis fort. Die Folgen waren hochgradiges Hirnödem und Hydrocephalus acutus int., zahlreiche Capillarapoplexien im Corpus callosum, dem Fornix, in den Wandungen des dritten Ventrikels, sowie in der vorderen Wand der Seitenventrikel, namentlich rechts, wobei letztere geradezu das Bild der rothen Erweichung boten. Die Ursache der Sinusthrombose war Chlorose.

Einen weiteren Fall beschrieb *Pasteur*[2]) bei einem 20jährigen Mädchen, Beginn mit Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwächegefühl in wechselnder Intensität. Plötzlich trat komatöser Zustand ein, der bis zum Tode anhielt. Die Section ergab im Sinus longitudinalis sup. frische, im Torcular Herophili graue adhärente, ältere Thrombose, solche auch im rechten Sinus transversus. Die Vena magna Galeni war erweitert und mit harten zur Hälfte entfärbten Thromben erfüllt.

Das Corpus striatum und der Thalamus opticus waren roth erweicht. Eine locale Ursache der Thrombose fand sich nicht.

Auch in der Zusammenstellung von *Proby*[3]) über die Venenthrombose findet sich ein Fall von Hirnsinusthrombose.

Bei einem 24jährigen Dienstmädchen, das an Chlorose litt, stellten sich nach einem anstrengenden Marsch in der Sonnenhitze

[1]) *Bollinger*, Münchener medicinische Wochenschrift. **34**, 276, 1887.

[2]) *Pasteur*, The Lancet. **66**, 1124, 1888.

[3]) *Proby*, De la Thrombose chez les chlorotiques. Thèse de Lyon, Steinheil, 1889.



heftige Kopfschmerzen ein. Nach geringen nervösen Erregungen traten ohne Pulsbeschleunigung und grössere Temperaturerhöhung rasch Kräfteverfall und Koma ein, das bis zum Tode anhielt. Bei der Section fanden sich vollständige Thrombose des Sinus longitudinalis sup., des Torcular Herophili, des Sinus transversus dexter und der Vena magna cerebri. Die Folge waren Erweichungen in der Convexität beider Hemisphären und im Opticuscentrum. *Proby* citirt in seiner Zusammenstellung je einen Fall von Hirnsinusthrombose beschrieben von *Church, Andrew* und *Tuckwell.*

In allen drei Fällen waren schwere Gehirnerscheinungen vorhanden, nach einleitenden Kopfschmerzen stellte sich Koma ein, das bis zum tödtlichen Ausgange andauerte.

Bei der Section fanden sich in den beiden ersten Fällen Thromben in den Sinus transversi, dem Sinus rectus und der Vena magna Galeni mit reichlicheren Blutungen in die Centralganglien und geringe in die hintere Grosshirnsubstanz. Im Falle von *Tuckwell* bestanden Thromben in den Sinus transversi, dem Sinus longitudinalis superior und den rechtsseitigen Piavenen, welche umfangreiche rothe Erweichungen in den Grosshirnhemisphären und den Seehügeln zur Folge hatten.

Sollier[1]) theilte einen Fall von Chlorose mit, in welchem es in kurzer Zeit unter hohem Fieber, Deviation der Augen nach links, Trismus, Exophthalmus zur völligen Bewusstlosigkeit und zum Exitus letalis führen kann.

Die Section ergab im Sinus longitudinalis sup. und inf., den Sinus transversi und den Sinus occipitales ältere Thrombose, welche sich bis zu der Venae jugulares fortsetzte. Auch die Venen an der Oberfläche des parietalen Lappens links und die Venen des Corpus striatum beiderseits waren thrombosirt. Im Opticuscentrum rechts und links waren kleine hämorrhagische Herde vorhanden.

Zwei weitere Fälle von autochthoner Hirnsinusthrombose wurden von *Bücklers*[2]) beschrieben. Die Erscheinungen bei dem ersten Fall bestanden in plötzlich auftretender Bewusstlosigkeit mit Steigerung der Reflexe, Deviation conjuguée nach rechts; nach vorübergehender Besserung neuerliches Koma, dabei Ptosis, linksseitige Facialislähmung, leichte rechtsseitige Abducensparese und reflectorische Pupillenstarre. Im Harne Eiweiss, prämortale Temperatursteigerung auf 39·1° C., eine postmortale von 42·8° C.

---

[1]) *Sollier*, citirt bei *Schweitzer*, Virchow's Archiv. **152**, 364, 1898.

[2]) *Bücklers*, Archiv für Psychiatrie. **25**, 18, 1893.



Die Section ergab schwarze obturirende Thrombose im Sinus longitudinalis superior, im Sinus cavernosus, im Sinus petrosus sup. sin., Sinus perpendicularis, in den beiden Sinus transversi, im Torcular Herophili, in der Vena magna Galeni und ihren Aesten, sowie in zahlreichen Kleinhirnvenen. Die Folge waren hämorrhagische Erweichungen grosser Stücke des gesammten Hirnes.

Bei dem zweiten Falle, einem 16jährigen Mädchen, erfolgte der Beginn der Krankheit unter Stirnkopfschmerzen, Schüttelfrost und völliger Benommenheit. Dazu gesellte sich rechtsseitige Ptosis, träge Pupillenreaction, Strabismus divergens, starke Ataxie, Nackenstarre, Lähmung beider Arme und des linken Beines bei erhaltener Sensibilität. Unter *Cheyne-Stokes*'schem Athmen trat Exitus ein. Die Section ergab totale Thrombose des Sinus longitudinalis sup., des Sinus rectus und transversus, ebenso der Venae cerebri superiores. Im Marklager der linken Hemisphäre befand sich ein grosser, im rechten Marklager ein kleiner Erweichungsherd. Als Ursache musste in beiden Fällen Chlorose angesehen werden.

Ueber zwei Fälle von Hirnsinusthrombose berichtet *Kockel* [1]).

1. Fall. Nach vorausgehenden starken Kopfschmerzen plötzliches Auftreten von Bewusstlosigkeit und tiefem Sopor. Pupillen eng, ungleich, geringer Trismus. Fieber zwischen 38·6, 39·6° C. Bei der Section ergab sich in der Vena magna cerebri ein das Lumen prall ausfüllender und der Wand mässig fest anhaftender Thrombus, welcher sich in den linken Sinus transversus fortsetzte. In den Centralganglien keine Blutungen, hingegen war stärkerer Erguss in den Ventrikeln vorhanden. Ursache Chlorose.

2. Fall. 17jähriges Dienstmädchen. Beginn der Erkrankung unter Kopfschmerzen, Erbrechen. Nach drei Tagen schwerste Benommenheit. Cyanose. Temperatur 39·3° C. Exitus. Im Harn etwas Eiweiss.

Die Section ergab: Die Vena magna Galeni in ihrer ganzen Ausdehnung durch einen gleichmässig rothen Thrombus völlig verschlossen, welcher in unmittelbarem Zusammenhange mit einem Pfropf im Sinus rectus steht, der sich beiderseits circa 2 *cm* in die Sinus transversi fortsetzt. Die in den Seitenventrikeln angrenzenden oberflächlichen Schichten der Hirnsubstanz und zwar der Centralganglien völlig erweicht und in eine breiige grauröthliche Masse verwandelt, welche von zahlreichen frischen feinsten bis linsengrossen Blutungen durchsetzt ist.

---

[1]) *Kockel*, Deutsches Archiv für klinische Medicin. **52**, 557, 1894.



E. W. Goodall[1]) beschreibt einen Fall bei einem achtjährigen Mädchen, bei welchem in der Reconvalescenzzeit nach einem Scharlach plötzlich heftige, häufig wiederkehrende Krämpfe auftraten, die nach einigen Stunden in eine Rigidität des gesammten Körpers und progressives Koma mit starker Pulsbeschleunigung, erschwerter Athmung und Temperatursteigerung bis auf 41·8° C. übergingen. Keine Neuritis optica, Pupillen eng. Dauer der Krankheit zwei Tage.

Bei der Section fand sich Thrombose der Vena Galeni und des geraden Sinus bis zum Torcular Herophili.

Ich habe mir im Vorhergehenden erlaubt, die einzelnen Fälle im Detail wiederzugeben, um damit die Gleichartigkeit des Symptomencomplexes zu bringen.

Die ausgebreitete Sinusthrombose, welche zuerst von *Tonnelé*[2]) nach einheitlichen Gesichtspunkten als selbstständiges Krankheitsbild zusammengefasst wurde, charakterisirt sich in fast allen der erwähnten Fälle durch das plötzliche Einsetzen schwerer cerebraler Erscheinungen nach vorhergehenden mehr oder weniger ausgesprochenen, kurz dauernden Initialsymptomen, wie intensiver Kopfschmerz und Erbrechen. Die Hirnerscheinungen können sich weiter je nach dem Sitz und der Ausbreitung der Thrombose allerdings verschieden gestalten, so sehen wir deutlich Zeichen eines gesteigerten Hirndruckes, cerebrale oder meningeale Reiz- und Lähmungserscheinungen sowohl im Gebiete einzelner Hirnnerven oder im Bereiche des Körpers oft mit Sensibilitätsstörungen, namentlich Hyperästhesie auftreten, ferner schwere psychische Störungen, Delirien, Apathie, Schlafsucht und Koma. Doch gestaltet sich in den meisten Fällen die Diagnose sehr schwierig, da bei der gewöhnlich kurz dauernden klinischen Beobachtung alle Anhaltspunkte fehlen, die das plötzliche Auftreten und den rapiden Verlauf zu erklären im Stande wären. Die dabei zu Tage tretenden Erscheinungen zeigen nicht selten einen raschen Wechsel in Intensität und Dauer und deuten auch sonst nicht sicher auf bestimmte Herderkrankungen hin. Es findet dies leicht in der Art der Entstehung seine Aufklärung. Die Symptome sind durchaus nicht immer eine durch Folge einer Läsion der Gehirnsubstanz durch Blutung, Erweichung etc., sondern zumeist, namentlich in den Anfangsstadien, durch einfache venöse Hyperämie bestimmter Bezirke, durch das Hirnödem, durch den Druck der prall gespannten und gefüllten Sinus auf einzelne Hirnnerven bedingt. Die dadurch verursachten Störungen zeigen daher oft ein wechselndes Verhalten ihrer Erscheinungsform

[1]) *Goodall*, Centralblatt für innere Medicin. **20**, 998, 1899.

[2]) *Tonnelé*, Archivés générales de méd. 1829, Tom. XIX, 455.



und kommen bald als Neuralgien, bald als vorübergehende Reiz- und Lähmungserscheinungen zum Ausdruck. Eine grössere Constanz zeigt bei ausgebreiteter Sinusthrombose das plötzliche Auftreten des soporösen Zustandes, der sich bis zum tiefsten Koma steigernd in den meisten Fällen als hauptsächlichste Erscheinung das ganze Krankheitsbild vom Anfang bis zum Ende beherrscht. Am ausgeprägtesten findet man den komatösen Zustand bei der Thrombose der Vena magna Galeni und der tiefen Gehirnvenen, wobei durch die collaterale Blutstauung schwere Läsionen der Gehirnsubstanz, besonders der Centralganglien erfolgen. Doch können auch ohne Betheiligung derselben mehrfache Sinusthrombosen zu früh einsetzender Somnolenz und Sopor führen, während dies bei isolirter Thrombose nicht immer der Fall ist, wie die Beobachtung von *Heubner* beweist. Gleichwohl kann auch die multiple Hirnsinusthrombose ohne ernstere Functionsstörungen, namentlich Gehirnerscheinungen, einhergehen, wie *Wernicke* [1]) hervorhebt.

Die experimentell an Thieren gewonnenen Erfahrungen *Ferrari's* [2]), dass die partielle und multiple Verlegung auch sämmtlicher Hirnsinus die Functionen des Gehirnes nicht beeinflussen, desgleichen nicht die Abklemmung der beiden Venae jugulares (*Wiechowski* [3]), sind nicht ohne Weiteres auf den Menschen zu übertragen, insofern als sie bei Thieren mit normaler Herzkraft, normaler Beschaffenheit des Blutes und der Gefässwände angestellt sind und eine pathologische Aenderung letzterer sicher nicht ohne Einfluss ist.

Dementsprechend liegen auch zahlreiche Beobachtungen vor, wo eine isolirte Thrombose auch einzelner Sinus schwere anatomische Läsionen der ihnen entsprechenden Gehirntheile hervorrief. Die cerebralen Störungen werden sich umso unausbleiblicher und rascher einstellen, wenn der collaterale Kreislauf des venösen Systems im Schädelinnern durch multiple Sinusthrombose erschwert oder gehindert ist, und unter allen Umständen dann auftreten, wenn durch die Thrombose des Sinus rectus oder der Vena magna Galeni der Abfluss aus den tiefen Gehirnvenen gehemmt ist, da hier die Blutstauung die lebenswichtigen Centralganglien betrifft. Demgemäss lauten auch die Anschauungen der meisten Beobachter dahin, die Prognose einer ausgebreiteten Hirnsinusthrombose, namentlich bei Chlorose, immer ungünstig zu stellen, auch bei nicht tödtlichem Ausgange, da es dann,

[1]) *Wernicke*, citirt nach *Bücklers*, l. c., S. 23.

[2]) *Ferrari*, Centralblatt für innere Medicin. **10**, 82, 1882.

[3]) *Wiechowski*, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. **48**, Sonderabdruck, 1902.



namentlich bei Kindern, zur Behinderung geistiger Weiterentwicklung durch Circulationsstörungen und Gehirnatrophie kommt.[1])

Von den zahlreichen in der verschiedensten Richtung zu Tage tretenden nervösen Symptomen möchte ich neben den bereits besprochenen noch auf einzelne aufmerksam machen. Es ist dies erstens die in unserem Falle namentlich gegen das Ende zu aufgetretene Zwangslage — zusammengekrümmte Stellung mit starker Muskelrigidität, öfters von Opisthotonus unterbrochen, ferner die constante Drehung, zeitweilig auch Drehbewegung des Kopfes nach links.

Drehbewegungen des Kopfes, auch des ganzen Körpers sind zuerst von *Griesinger*[2]) bei Erkrankungen des Sinus transversus beschrieben worden, und zwar nach der der Affection entgegengesetzten Seite. Das Verhalten in unserem Falle entsprach dieser Angabe.

Drehung des Kopfes nach einer Seite wurde u. A. von *Sollier*[3]), Zwangslage von *Bücklers* (Fall II) beobachtet.

Locale, auf einen Verschluss der Sinus hindeutende Zeichen sind leider nicht in allen Fällen vorhanden, so das *Gerhardt*'sche Zeichen — circumscripte Cyanose im Gesichte der Venae faciales anteriores. Dasselbe war in unserem Falle deutlich vorhanden, doch fehlte die ungleiche Füllung der äusseren Jugularvenen. Ebensowenig konnte das *Griesinger*'sche Symptom — das vermittels eines Emissariums in der Regio retroauricularis auftretende Oedem bei Thrombose des Sinus transversus — in unserem Falle beobachtet werden.

In den bisherigen Beobachtungen wurde dem Verhalten des Blutes bei Sinusthrombose nur insoweit Beachtung geschenkt, als dies für die Constatirung einer bestehenden Chlorose erforderlich schien. Eine genaue Untersuchung des Blutbildes, namentlich in Bezug auf das Vorkommen einer Leukocytose und der Art derselben, konnte ich aus den einzelnen Beobachtungen nicht ersehen.

J. Weiss[4]) erwähnt bei zwei Fällen von peripherer Thrombose die Vermehrung der Leukocyten ohne Angabe der Zahl derselben. *Löwenberg*[5]) bemerkt bezüglich des Blutbefundes bei einer Patientin mit Thrombose der Vena cava inferior, der Venae iliacae und der Vena cruralis dextra, dass keine Leukocytose, keine Poikilocytose und

---

[1]) *Monakow*, bei *Nothnagel's* Specielle Pathologie und Therapie. **9**, 884, 1897.

[2]) *Griesinger*, bei *Monakow*, l. c., S. 883.

[3]) *Sollier*, l. c.

[4]) *J. Weiss*, Wiener medicinische Presse. **30**, 6, 46, 1889.

[5]) *Löwenberg*, Chlorose und Venenthrombose. Inaugural-Dissertation. Königsberg 1894.



bei normaler Erythrocytenzahl bedeutende Oligochromämie (32% Hämoglobin) vorhanden waren.

Mannaberg[1]) beschreibt bei einem Falle von Chlorose mit Thrombosen der linken Arteria fossae Sylvii, der Arteria und Vena lienalis und renalis sin., der Venae iliacae und femoralis sin. entstanden durch mehrfache Embolien aus einer Thrombose des linken Ventrikels folgenden Blutbefund: 3,200.000 rothe, 34.000 weisse Blutkörperchen und 20% Hämoglobin; spärliche Mikrocyten, keine kernhaltigen Erythrocyten, spärliche eosinophile Zellen, keine Markzellen.

In unserem Falle bestand eine Oligochromämie und beträchtliche Leukocytose (27.000.)

Die genauere Untersuchung des Blutbildes in nach *Ehrlich* gefärbten Präparaten ergab bedeutende Vermehrung der polynucleären Neutrophilen und Uebergangsformen.

Es sei bemerkt, dass geringe vorübergehende Leukocytose sich hinsichtlich der Genese der Thrombose — locale Anhäufung der Leukocyten an der Stelle der entstehenden Thrombose — in den Anfangsstadien sich dann einstellen könnte, wenn dieselbe von dem Blutstrom wieder fortgespült werden. Ein Hilfsmittel bei der Differentialdiagnose gegen die Annahme einer Sinusthrombose bildet die Leukocytose demnach nicht.

Bezüglich der Temperaturverhältnisse bei der autochthonen Sinusthrombose geht aus den einzelnen Beobachtungen hervor, dass die Temperatur anfänglich nur geringe Erhebungen zeigt, sich aber namentlich gegen das Ende zu erheblich steigert, ja es wurde gleich wie beim Tetanus eine postmortale Temperatursteigerung beobachtet, bei einem Falle *Bücklers* bis auf 42·8° C. Nach *Mannaberg* pflegt die Entwicklung der Thrombose im Allgemeinen mit Fieber einherzugehen, namentlich bei Chlorose und Infectionskrankheiten. *Mannaberg*[2]) macht weiter darauf aufmerksam, dass gerade dieser Umstand, plötzlich auftretendes Fieber bei Chlorotischen eine Thrombose im Allgemeinen, in Combination mit andauernden starken Kopfschmerzen eine Sinusthrombose vermuthen lassen können.

Ich habe hier auf das Vorhandensein des Fiebers bei der autochthonen Sinusthrombose bei Ausschluss fiebererregender Grundkrankheiten deshalb Gewicht gelegt, als mehrere Beobachter einen gegentheiligen Standpunkt einnehmen. So betont *Wrede*[3]) gerade das

---

[1]) *Mannaberg*, Wiener medicinische Wochenschrift. 49, 440, 1899.

[2]) *Mannaberg*, l. c.

[3]) *Wrede*, l. c.



Fehlen des Fiebers. Auch *Meissner*[1]) und *Ferrari*[2]), letzterer auf Grund experimenteller Versuche, nehmen das Sinken der Temperatur vor dem Tode als charakteristisches Zeichen an. Eine Durchsicht der früher beschriebenen Fälle lässt jedoch das Vorhandensein des Fiebers als sicherstehende und gewöhnliche Begleiterscheinung erkennen, demnach ist das Bestehen oder Fehlen des Fiebers für die Differentialdiagnose in keiner Weise verwerthbar.

Unter den Folgeerscheinungen des Verschlusses der Hirnsinus sei hier auf die Bildung hydrocephalischer Ergüsse in die Ventrikel hingewiesen, welche nach *Birch-Hirschfeld* und *Recklinghausen* dem Verschluss der Vena magna Galeni zugeschrieben wird.

Doch ist selbst bei erwiesener Thrombose derselben nicht immer ein Hydrocephalus acutus internus vorhanden, namentlich ist derselbe bei frischen Thromben ein seltener Befund und scheint sich erst bei länger dauerndem Verschluss zu entwickeln, wie dies durch die Betrachtung der beiden Fälle *Bücklers'* wahrscheinlich wird. Auch in unserem Falle erfolgte die Thrombenbildung in der Vena magna Galeni offenbar so rasch, dass es zur Bildung eines Hydrocephalus nicht mehr kommen konnte.

Wenn auch in solchen Fällen ein stärkerer hydrocephalischer Erguss in den Ventrikeln fehlt, so dürfte durch die Blutstauung wohl immer eine stärkere ödematöse Beschaffenheit der Gehirnsubstanz oder der Meningen vorhanden sein.

Neben dem acuten Hydrocephalus kommen von Folgezuständen der Blutstauung blutige Imbibition, capilläre oder stärkere Blutungen in die Gehirnsubstanz, rothe Erweichung, seltener subarachnoidale Blutungen (*Corazza*[3]) derselben als regelmässiger Befund vor.

Pathologisch-anatomisch ähneln diese Befunde, wie *Kockel* hinwies, der von *Strümpell*[4]) beschriebenen primären hämorrhagischen Encephalitis, wie diese auch von *Fürbringer*[5]) und *Königsdorf*[6]) in Folge von Influenza beobachtet wurden.

Auf die Schwierigkeit der Differentialdiagnose bei Encephalitis acuta multiplex hat namentlich *v. Jaksch*[7]) aufmerksam gemacht und wies auf die Aehnlichkeit mit der acuten Meningitis hin.

[1]) *Meissner*, l. c.

[2]) *Ferrari*, l. c.

[3]) *Corazza*, citirt bei *Meissner*, l. c., S. 308.

[4]) *Strümpell*, Deutsches Archiv für klinische Medicin. **47**, **53**, **1891**.

[5]) *Fürbringer*, Deutsche medicinische Wochenschrift. **18**, **45**, **1892**.

[6]) *Königsdorf*, Deutsche medicinische Wochenschrift. **18**, **182**, **1892**.

[7]) *v. Jaksch*, Prager medicinische Wochenschrift. **20**, **450**, **1895**.



In dem beschriebenen Falle, einem 21jährigen Manne, der seit dem zehnten Lebensjahre wiederholt an Ohrenentzündungen litt, traten plötzlich Uebligkeit, Kopfschmerz und Brustbeschwerden auf, wozu sich Verlust des Sprachvermögens und später des Bewusstseins hinzugesellten. Unter diesen Erscheinungen, mässigem Fieber, Trismus und Nackenstarre, Pupillendifferenz, leichter linksseitiger Facialisparese trat nach zwei Tagen der Exitus ein. Die Section ergab in beiden Gehirnhemisphären an mehreren Stellen Erweichung der Hirnsubstanz bis zur Fluctuation, gelbliche Verfärbung und Durchsetzung von vielen punktförmigen Hämorrhagien.

Die bacteriologische Untersuchung dieser Herde schloss das Vorhandensein von Bacterien aus.

In einzelnen der beschriebenen Fälle von primärer hämorrhagischer Encephalitis bestanden auch thatsächlich Thrombosenbildungen in den Plexus chorioidei, den Venen der Pia und in den Sinus, wie z. B. in *Fürbringer's* erstem Falle, im Falle von *Königsdorf* und im vierten Falle von *Bücklers,* worauf schon *Kockel* hindeutet.

Es ist demnach bei negativem Ausfall der bacteriologischen Untersuchung der Herde viel wahrscheinlicher, dass sich bei vielen Fällen von primärer hämorrhagischer Encephalitis Thrombosen in den Capillaren oder den Venen als primäre Ursache nachweisen lassen, und die Ansicht *Bücklers'*, der dabei die Thrombosen der inneren Cerebralvenen und der Vena magna Galeni für etwas Secundäres hält, dürfte wohl kaum den thatsächlichen Verhältnissen und ihrer Entstehung entsprechen.

Klinisch lassen sich diese Erscheinungen der mehrfachen Hirnsinusthrombose und der primären acuten Encephalitis kaum trennen. Nach den Ausführungen *Strümpell's* und *v. Jaksch'* handelt es sich auch bei letzterer um eine sehr acut einsetzende und unter den schwersten Hirnerscheinungen rasch tödtlich verlaufende Erkrankung. Von auffälligen Symptomen sind namentlich eine rasch zum tiefen Sopor sich steigernde Somnolenz, Lähmungserscheinungen (Hemiplegien), hohes Fieber mit excessiver prämortaler Temperatursteigerung, Vaguslähmung etc. vorhanden.

Wie bei Fällen von Thrombose peripherer Venen öfters embolischer Verschluss der Pulmonalarterien sich einstellt und damit den Tod herbeiführt, so sind Pulmonalembolien auch bei Thrombose der Hirnsinus ein häufiger Befund. In unserem Falle dürften dieselben eher von den paravaginalen Venen ausgegangen sein und auch nicht die unmittelbare Todesursache gebildet haben, welche vielmehr durch die consecutive Veränderung der Hirnsubstanz herbeigeführt wurde.



Wie schon früher betont wurde, können die Erscheinungsformen der Sinusthromben nach dem Sitz und der Ausbreitung differiren, stellen aber im Grossen und Ganzen doch ein zusammengehöriges Krankheitsbild dar, welches aber wegen des ausserordentlich seltenen Vorkommens bei der Differentialdiagnose mehr den ähnlich verlaufenden, häufigeren Erkrankungen zugerechnet wird. Am häufigsten wird die Diagnose auf suppurative Meningitis, Meningitis cerebrospinalis epidemica (*Bückler's* II. Fall), Encephalitis acuta, Hirnanämie oder -Hyperämie je nach dem Fehlen oder Vorhandensein von cerebralen Reizerscheinungen, Tumor cerebri, ja auch auf Hysterie bei Kindern auf das sogenannte Encephaloid (*Marshall Hall*[1]) gestellt, ohne dass jedoch der Symptomencomplex den erwähnten Krankheiten in Entwicklung, Dauer und Ablauf ganz entspricht, mit Ausnahme der Encephalitis haemorrhagica acuta. In seltenen Fällen weicht die Erscheinungsform von dem gewöhnlichen Bilde mehr ab, und kann z. B. dann bedeutende Aenderungen zeigen, wenn plötzliche Lungenembolien, septische Allgemeininfection hinzutreten.

Meinem verehrten Chef, Herrn Prof. *v. Jaksch,* spreche ich für die Anregung zu dieser Arbeit, meinen besten Dank aus.

[1]) *Marshall Hall*, bei *Monakow*, l. c., S. 881.

(Aus dem bacteriologischen Laboratorium der medicinischen Klinik des Prof. R. v. Jaksch in Prag.)

Über die bacteriologische Diagnose des Typhus abdominalis nebst Bemerkungen über Anreicherungsversuche mittelst der activen Beweglichkeit der Typhusbacillen.

Von

Dr. Chobei Hayashikawa
(aus Yamaguchi [Japan]).

(Mit 3 Tabellen.)

Aus dem Laboratorium von Prof. *Fränkel* (Halle) habe ich [1]) in einer ausführlichen Arbeit klargelegt, wie weit man *Piorkowski*'sche Harngelatine für die bacteriologische Untersuchung für praktische Zwecke verwenden kann, wobei ich die Methode der Herstellung des Nährbodens nicht unwesentlich verändert habe. Nach meiner damaligen Untersuchung der Stühle und Harne der Typhuskranken wurde in 79% Typhusbacillen nachgewiesen. Es sei hiezu bemerkt, dass ich das zu untersuchende Material oft erst längere Zeit nach der Entleerung zugeschickt bekam. Damals habe ich auch die Meinung ausgesprochen, dass dieser Procentsatz noch höher ausgefallen wäre, wenn ich die Untersuchungen mit möglichst frischem Materiale und nöthigenfalls wiederholt hätte ausführen können. Der Zweck meiner diesmaligen Arbeit war, in jedem Falle Typhusbacillen hauptsächlich aus dem Stuhle, eventuell aus dem Harne der Kranken zu isoliren, und zwar mittelst einer Anreicherungsmethode.

Wenn auch nicht alle meine diesbezüglichen Untersuchungen immer erfolgreich ausfielen, ergaben sie doch eine Anzahl von wichtigen Befunden, die ich mir in Folgendem in Bezug auf die einzelnen Fälle auseinanderzusetzen erlaube.

Vor Allem möchte ich die Gründe anführen, welche mich bewogen, die bacteriologische Diagnose beim Typhus abdominalis in den Vordergrund zu stellen.

Es ist bemerkenswerth, dass in der letzten Zeit viele Fälle von fieberhaften Krankheiten [2]) publicirt wurden welche klinisch unter den Symptomen eines Typhus verliefen, jedoch in der That von dieser



Krankheit gänzlich unabhängig schienen. Wir besitzen analoge Verhältnisse in der verschiedensten Richtung, wie z. B. Tuberkelbildung durch verschiedene Mikroorganismen, Pneumonie bedingt durch den Diplococcus *Fränkel-Weichselbaum,* respective die *Friedländer*'schen Bacillen, durch Influenza- oder auch Typhusbacillen, Eiterungen durch Staphylo-Streptococcen und Typhusbacillen, Meningitiden und Dysenterie durch verschiedene Erreger etc. Um uns vor solchen Täuschungen zu schützen, bleibt als einzig beweisendes Moment die genaue bacteriologische Untersuchung.

Auch die Dauer der Immunität, welche die Menschen nach dem Ueberstehen des Typhus abdominalis erlangen, zu bestimmen, ist bei dieser Untersuchung absolut nothwendig. Ueber die Dauer der Immunität besitzen wir noch keine genaueren Kenntnisse, da wir in den meisten Fällen nicht wissen, ob der vom Patienten angegebene Typhus ein wirklicher oder ein Pseudotyphus war. *Remlinger*[3]) stellte 35 Fälle zusammen, bei welchen Typhus zweimal acquirirt wurde. Er behandelte selbst zwei solche Fälle, wobei der Intervall ein Jahr betrug. In der letzten Zeit sind auch einige Beobachtungen in der englischen Literatur[4]) erschienen, wonach die Typhusimmunität nicht so lange dauert, wie man bisher glaubte.

Die bacteriologische Diagnose ist heutzutage auch noch von einem anderen Gesichtspunkte aus nothwendig, nämlich bei der Werthbestimmung des sogenannten Organextractes[5]) oder Heilserums[6]), welche in der letzten Zeit in England und Frankreich zu Heilzwecken gebraucht wurden, nur solche Kranken in Betracht zu ziehen, bei welchen Typhusbacillen während der Behandlung isolirt werden können, besonders in denjenigen Fällen, wo eine Section aus verschiedenen Gründen nicht möglich ist.

Eine auf diese Weise hergestellte Statistik ist auch absolut einwandfrei, denn sonst ist es möglich, dass wir andere Krankheiten als Typhus betrachten, specifisches Serum injiciren und falsche, schlechtere Resultate erzielen.

Auch über die Verwendbarkeit der *Gruber-Widal*'schen Reaction hinsichtlich der Typhusdiagnose will ich etwas eingehender die Ergebnisse meiner Arbeit schildern.

Gruber-Widal'sche Reaction.

In meiner ersten Arbeit habe ich vergessen, meine Technik dieser Reaction zu schildern. Ich habe dieselbe stets wie jetzt nach der Massnahme des hygienischen Institutes zu Halle a. S. folgendermassen ausgeführt:

Als Bouilloncultur von Typhusbacillen wurde eine solche benützt, welche sechs bis sieben Stunden lang bei circa 37^0 C. aufbewahrt wurde. Zuerst wird je eine Oese von dieser Cultur und Blutserum der betreffenden Kranken auf einem Deckglase gemischt und unter dem Mikroskope untersucht. Wenn Agglutination und Paralyse dabei auftreten, wird die Untersuchung weiter bei stärkerer Verdünnung fortgeführt. Und zwar werden von dieser Bouilloncultur mittelst der Messpipette 2 cm^3 abgemessen, in ein reines Reagensglas gebracht und dazu 0·01 cm^3 des zu untersuchenden Serums des Patienten mittelst des in 10 Theilstriche getheilten 0·1 cm^3-haltigen Capillarröhrchens hinzufügt, einige Male ordentlich geschüttelt und im hängenden Tropfen mikroskopisch untersucht, dann weiter noch 1 Theilstrich, d. h. im Ganzen 0·02 cm^3, welches einer Verdünnung von 1 : 100 entspricht, dann noch 2 Theilstriche, welches 1 : 50 entspricht, dann noch 4 Theilstriche, welches 1 : 25 Verdünnung entspricht, hineingegossen, geschüttelt und jedes Mal unter dem Mikroskope untersucht. Wenn Paralyse und Agglutination bei einer Verdünnung von 1 : 25 innerhalb 30—60 Minuten deutlich eintreten, so bezeichne ich die Reaction als positiv, wenn unvollkommen, als schwach positiv, bei einer Verdünnung von 1 : 5 bis 1 : 10 als verdächtig, respective zweifelhaft. Mit anderen Worten, ich habe die Grenze zwischen positiver und negativer Reaction bei einer Verdünnung von circa 1 : 25—1 : 30 betrachtet, wobei sich die Beobachtungszeit auf 30—60 Minuten erstreckte. Selbstverständlich wird immer zu gleicher Zeit ein Tropfen der verwendeten Typhus-Bouilloncultur allein zur Controle beobachtet. Wenn die Reaction selbst bei 1 : 200 sofort eintritt, so habe ich noch stärkere Verdünnungen hergestellt und die Grenze derselben nach oben bestimmt.

Bei der Untersuchung habe ich immer das Trockensystem von Zeiss, Objectiv DD und Ocular 4 mit herausgeklapptem Condensor benützt, weil ich mit der Einrichtung vom Revolver schneller und ausserdem nicht nur den Rand des hängenden Tropfens, sondern auch dessen Boden leichter untersuchen kann.

Mit Einschluss der Vorbereitung von Deckgläsern und Hohlobjectträgern dauert die ganze Zeit, bei welcher vier Arten von Verdünnungen gemacht werden, circa drei Minuten. Es empfiehlt sich daher diese Methodik zum praktischen Zwecke wegen der Raschheit als ungemein zweckmässig.

Wie es wohl bekannt ist, gibt es Typhusfälle, wo die *Gruber-Widal*'sche Reaction negativ[7]) ausfällt oder fortwährend niedrig[8]) bleibt, andererseits steht es fest, dass bei einem fiebernden Kranken, welcher einmal Typhus durchgemacht hat, die *Gruber-Widal*'sche



Reaction bestehen bleibt[9]) und so zu Täuschungen[10]) Veranlassung gibt. Ich habe einmal in der medicinischen Klinik in Halle a. d. Saale 1900 eine Kranke gesehen, die wegen Verdachtes einer puerperalen Sepsis aufgenommen wurde, und bei welcher die *Gruber-Widal*'sche Reaction bei 1 : 200 sofort positiv ausfiel. Bei der Autopsie fanden wir ausser frischer verrucöser Endocarditis mit vergrösserter Milz gar keine Darmveränderung. Ich selbst habe die Milz der bacteriologischen Untersuchung unterzogen, ohne jedoch Typhusbacillen aufzufinden. Ein Untersuchungsfehler der *Gruber-Widal*'schen Reaction ist sicher ausgeschlossen, weil ich bei diesem Falle noch einmal mit Leichenblut prüfte und dasselbe Ergebniss erhielt. Es könnte natürlich möglich sein, dass durch unsere immer noch mangelhafte Untersuchungsmethode und durch das spärliche Vorhandensein von Typhusbacillen in der Milz eine Isolirung derselben nicht gelang. Aber andererseits gibt es keinen Gegenbeweis, dass es sich um Typhus handelte, so lange wir die Thatsache in Betracht ziehen, dass das Agglutinationsvermögen des Blutes nach Typhus abdominalis ziemlich lange Zeit weiter besteht.

Die absolute Beweiskraft der *Gruber-Widal*'schen Reaction erleidet durch die inconstante Natur eine erhebliche Einbusse, indem die Reaction bald sehr früh und bald sehr spät, bald sehr stark und bald sehr schwach und bald auch gar nicht eintritt. Sie zeigt weiter kein bestimmtes mit der Schwere der Krankheit einhergehendes proportionelles Verhalten. Deswegen ist es kaum möglich, die Grenze zu bestimmen, bei welcher man ihren positiven oder negativen Ausfall beurtheilen kann.

Es ist also ein grosser Irrthum, wenn wir durch *einmalige* Untersuchung der *Gruber-Widal*'schen Reaction die Diagnose auf Typhus stellen wollen. Ein einmaliger positiver Ausfall hat nicht mehr Werth, als dass wir ein Krankheitssymptom mehr haben, d. h. die Diagnose erhält durch diese Reaction einen höheren Grad von Wahrscheinlichkeit, ohne jedoch absolut gesichert zu sein. Zur beweiskräftigen Verwerthung dieser Reaction hat die Prüfung des Agglutinationsvermögens wenigstens zweimal vorgenommen zu werden, und zwar je nach dem Falle in verschiedenen Zwischenräumen. Erst *ein erheblich gesteigertes Agglutinationsvermögen müssen wir nach unseren heutigen Kenntnissen vorläufig als beweiskräftig annehmen.* Eine Verstärkung der Reaction zu bestätigen, ist meiner Meinung nach gar nicht leicht, ja sogar in gewissen Fällen unmöglich, weil einmal diese Reaction im Verlaufe der Krankheit sehr langsam fortschreitet, zweitens dieselbe in gewissen Stadien ihr Maximum erreichen oder schon im Verlaufe der Krankheit schwächer werden kann. Weiter können kleine Unterschiede der Steigerungen von dem Grade der



Trübung der Bouilloncultur und von der Temperatur des Brutschrankes abhängig sein, wie ich folgendermassen experimentell bewiesen habe:

I. Fall. K.

1. *Gruber-Widal*'sche Reaction am 15. Jänner 1902. (Fieberstadium.) Bouilloncultur circa bei 35° C., 6 Stunden alt.

1 : 1 sofort mittelgrosse Haufen; nach 10 Minuten vollkommene Agglutination und Paralyse.

1 : 10 sofort kleine Haufen; nach 10 Minuten sehr deutliche Agglutination.

1 : 25 sofort kleine Haufen; nach 10 Minuten etwas schwächere Agglutination.

1 : 50 anfangs negativ; nach 10 Minuten deutliche Agglutination. Resultat positiv.

2. 6. Februar 1902. (15. Reconvalescenztag.) Blutserum bei *a)* und *b)* ist von demselben Röhrchen.

a) Bouilloncultur zwischen 36—37° C., 6 Stunden alt.

1 : 1 anfangs negativ, nach 30 Minuten auch negativ.

b) Bouilloncultur bei 33° C., 5 Stunden alt.

1 : 1 sofort kleine Haufen; nach 10 Minuten halbe Agglutination und Paralyse, nach 30 Minuten noch deutlicher.

1 : 10 sofort kleine Haufen; nach 10 Minuten allmälig deutlicher.

1 : 25 anfangs negativ; nach 10 Minuten spärliche kleine Haufen.

1 : 50 anfangs negativ; nach 10 Minuten ausnahmsweise ganz kleine Haufen.

Diese Tabelle zeigt, wenn wir nicht die Temperatur des Brutschrankes in Betracht ziehen, einmal im Fieberstadium positiven Ausfall der Reaction; bei der Untersuchung am 15. Reconvalescenztage ergibt die eine Hälfte des Krankenserums mit der Cultur *a)* (bei 36 bis 37° C.) vermischt vollkommen negative und die andere Hälfte des gleichen Serums mit der Cultur *b)* (bei 33° C.) bereits verdächtige Reaction. Diese Kranke wurde von uns nach dem klinischen Verlaufe der Erscheinungen als Typhus angesehen. Dies ist ein Beweis, dass die Temperatur bei der Paralyse und Agglutination eine grosse Rolle spielt. Ob die grössere Bacillenzahl, welche bis zu einer gewissen Grenze mit der höheren Temperatur Hand in Hand geht, die Hauptrolle spielt oder umgekehrt, kann ich nicht einwandfrei nachweisen.

II. Fall B. (Auf Tabelle I, Fall 17.) Bacteriologisch diagnosticirter Typhusfall.

a) 17. Februar 1902. (Fieberstadium.) Bouilloncultur 35 bis 36° C., 6 Stunden alt.



1 : 1 sofort Paralyse und Agglutination.

1 : 25 sofort deutlich beeinflusst; nach 5 Minuten positiv.

1 : 50 nach 15 Minuten positiv. Resultat positiv.

b) 27. Februar 1902. (Fieberstadium.) Bouilloncultur wie oben.

1 : 1 sofort Paralyse und Agglutination.

1 : 25 anfangs fast negativ; nach 5 Minuten mittelgrosse zahlreiche Haufen, nach 30 Minuten fast vollkommene Agglutination und Paralyse.

1 : 50 anfangs negativ; nach 15 Minuten mittelgrosse Haufen, nach 30 Minuten halbe Agglutination und halbe Paralyse.

Resultat positiv, aber schwächer geworden.

c) Als die Bouilloncultur von *b)* noch länger bei derselben Temperatur stand, wurde die Reaction schwächer.

Wenn wir das Verhalten bei *a)* und *b)* bezüglich des Falles II vergleichen, müssen wir annehmen, dass die *Gruber-Widal*'sche Reaction während des Fieberstadiums schwächer wurde. Diese Annahme ist vielleicht möglich, weil die Natur manchmal grosse Ausnahmen bildet. Die Abschwächung der Agglutinationskraft während des Fieberstadiums wäre jedoch eher dahin aufzufassen, dass die *Gruber-Widal*'sche Reaction in der ersten Zeit des Krankheitsverlaufes ihr Maximum erreicht hat, und die kleine Abschwächung derselben entweder von der Menge der entwickelten Bacterien oder von der Qualität der Bouillon oder von Schwankungen der Temperatur des Brutschrankes herrührte, welche bei der häufigen Benützung des Brutofens stattfinden können, was in einem grossen Institute leicht der Fall sein kann.

Die Zahl solcher Beispiele könnte ich freilich um viele vermehren, aber es scheint mir, dass man schon aus diesem Beispiele den Einfluss ersehen kann, welchen die verschiedenen unvermeidlichen Factoren auf die *Gruber-Widal*'sche Reaction ausüben. Deswegen wage ich zu sagen, dass die tadellose Verwerthbarkeit dieser Reaction zum diagnostischen Zwecke nicht allzu gross ist.

Schliesslich sei bemerkt, dass der Ausfall der *Gruber-Widal*'schen Reaction durch die Coincidenz anderer acuter Infectionskrankheiten, wie Pneumonie (*Kraus*[11]), in erheblicher Weise beeinflusst zu werden scheint, ja sogar dadurch zum Verschwinden gebracht werden kann.

Ueber die Gelatine und Harngelatine.

In der letzten Arbeit habe ich auch darauf aufmerksam gemacht, dass es ziemlich schwer ist, dem Nährboden nahezu constante Eigenschaften zu geben. Damals habe ich aber nicht vermuthet, dass die Gelatine je nach der Fabrik so verschieden ist, wie ich es in Prag



erfahren habe. In Prag gibt es drei Arten von Gelatine mit dem Zeichen von Gold-, Silber- und Kupfermedaille, nach den verschiedenen Preisen. Die Goldgelatine schmilzt in der Concentration von 3·3% bei 22° C. immer, wie ich es bei meinen wiederholten Untersuchungen fand. Erst 5%ige Gelatine bleibt bei 22° C. fest, aber noch nicht in genügender Weise. Das Resultat von Kupfergelatine war dasselbe. Schliesslich habe ich mir Gelatine von Halle a. d. S. (Institut von Prof. *Fränkel*) schicken lassen. Zu meinem grossen Erstaunen blieb diese Gelatine zu 3·3% bei 22° C. dauernd fest. Ich glaube, dass die ursprüngliche Methode seinerzeit in vielen Instituten nachgeprüft und durch diese unerwartete Verschiedenheit der Gelatine einfach als unbrauchbar abgeschafft wurde.

Was nun die Verwendbarkeit der 3·3% Harngelatine (Halle) anbelangt, so war das Ergebniss im Grossen und Ganzen dasselbe, welches in meiner ersten Arbeit steht. Man muss aber nicht vergessen, dass es etwas ganz anderes ist, mit Reinculturen von Typhusbacillen zu arbeiten, als mit dem menschlichen Stuhle, weil in letzterem alle möglichen Arten von Bacterien, bald schnell, bald langsam wachsende, und bald gelatineverflüssigende und bald nichtverflüssigende, und bald wieder solche vorkommen, welche bei Zimmertemperatur besser als die Typhusbacillen die Gelatine durchwandern. In letzterem Falle können derartige Bacterien schon bei etwas höherer Temperatur als 22° C. Tochter- und Enkelcolonien bilden, während die Typhusbacillen nur die typische ausgefaserte Colonie ohne Tochtercolonie am Orte der Entwicklung zeigen.

Ein neues Hinderniss findet leider bei der Benützung dieses Nährbodens insoferne statt, als bei reichlicher Anwesenheit stark alkalienbildender Bacterien die Harngelatine fast so gut wie gar nicht brauchbar ist, weil sich durch die starke alkalische Reaction eine Unmenge Krystalle frühzeitig ausscheiden. Glücklicherweise habe ich diese Art von Bacterien bis jetzt unter mehr als 100 Fällen nur einmal angetroffen, und zwar im Stuhl von einer Typhusleiche.

In Bezug auf die Ausfaserung des Randes der auf diesem Nährboden wachsenden Typhuscolonien habe ich in der ersten Arbeit dargelegt, dass die Consistenz, Temperatur und Reaction dabei eine bestimmte Rolle spielen. Ausserdem scheint es mir, dass nicht die Urate, wohl aber die Phosphate auch dabei unterstützend wirken, weil die Ausfaserung nach der Entfernung der Urate besser, nach der Entfernung der Phosphate jedoch bedeutend schlechter erfolgt.

Um die Frage zu lösen, ob die Halle'sche Gelatine durch die warme Zone nach dem Auslande zu transportiren ist, habe ich sie



vier Wochen lang bei circa 35° C. und eine (die letzte) bei 37 bis 39° C. aufbewahrt. Die Erstarrungsfähigkeit war ganz dieselbe, so dass sie in Europa überall, wahrscheinlich auch nach Japan transportabel ist. Die Gelatine von Altmann (Berlin, Luisenstrasse) zeigte ein etwas anderes Aussehen als die Halle'sche, trotzdem war der Erstarrungsgrad derselbe.

Es wäre auch nicht überflüssig, hier zu bemerken, bis zu welchem Verhältnisse die Typhusbacillen von Colibacillen bei Züchtung aus dem Stuhle mit *Petri*'schen Schalen von der üblichen Grösse isolirt werden können. Es geht dies noch sehr leicht bis zu einem Verhältniss der Colonien von 1 (Typhus) : 600—800 (Coli). Beim Verhältniss von 1 : über 1000 wird die Entdeckung schon viel schwerer, weil in Folge von zu dichtem Wachsthum die Typhuscolonien sehr kümmerlich wachsen und makroskopisch schwer zu sehen sind, da der Nährstoff frühzeitig von den vielen Coli-Colonien verbraucht wird. Bei einer so spärlichen Vertheilung von Typhus und Coli wie 1 : 1000 oder noch mehr geht die Entdeckung des ersteren viel rascher, wenn man die makroskopische Orientirung zu Hilfe nimmt, als bei der mikroskopischen Untersuchung, bei welcher die Entdeckung der Colonien eher eine zufällige ist. Bei reichlicherer Vertheilung von Typhus und Coli, wie dies auf der Originalplatte ohne Verdünnung öfters der Fall sein kann, würde die Isolirung von Typhus nur mehr unter grossen Schwierigkeiten erfolgen können, respective unmöglich werden. Deswegen rathe ich, bei der Stuhluntersuchung grössere *Petri*'sche Schalen in Anwendung zu bringen, um ein paar tausend, eventuell noch mehr vorhandene Colonien in gewisser Entfernung zu erhalten. Bei reichlicher Anwesenheit von Coccen, welche gewöhnlich viel langsamer als Colibacillen wachsen, ist überhaupt die Entdeckung der Typhuscolonien in jeder Beziehung schwer, insbesondere wenn die Typhuskeime von vorneherein nur in geringer Anzahl vorhanden sind.

Ueber Anreicherungsversuche mittelst der activen Beweglichkeit der Typhusbacillen.

Im Jahre 1900 hat *Gabritschewsky*[12]) einen Versuch gemacht, die Geschwindigkeit der activen Bewegung der Bacterien zu messen, und zwar erstens auf festem Agarnährboden, welcher mit sterilisirtem Fliesspapier bedeckt ist und zweitens mittelst eines flüssigen Nährmediums (Bouillon). Das letztere Verfahren hat bei der gleichzeitigen Benützung von specifischem Coliserum eclatante Resultate gegeben und soll es sogar gelungen sein, in einem von zwei Typhusfällen Typhusbacillen mittelst dieser neuen Methode zu isoliren.



Ganz unabhängig davon habe ich seit Ende 1899 in Halle a. d. S. bei Prof. *Fränkel* zufällig mit der gleichen Idee gearbeitet. Natürlich war meine Methode ganz anders als die *Gabritschewsky's*. Weil die Versuche immer scheiterten, habe ich die Methode mehr als zehnmal verändert. Unter den missglückten möchte ich hier nur eine erwähnen, welche zufällig mit seiner zweiten ziemlich ähnlich war.

Eine senkrecht gebogene kleine Glasröhre, deren horizontales Ende zugeschmolzen war, wurde mit 3·3%iger Harngelatine bis zum Biegungsorte beschickt und einige Zeit lang in Eiswasser gelegt, um die Gelatine in senkrechter Stellung erstarren zu lassen. Nachher wurden einige Tropfen von einer Bouilloncultur von Typhus- und schlecht beweglichen Colibacillen in dem senkrechten Theile überschichtet, das Röhrchen 20—30 Minuten wagrecht in lauwarmes Wasser gestellt, um die Gelatine zu schmelzen und bewegliche Bacterien vorwärts marschiren zu lassen. Nach angegebener Zeitfrist wird das umgebende Wasser mit Eiswasser vertauscht, um die Bacterien in loco zu befestigen. Nachher wurde das Röhrchen an verschiedenen Stellen abgeschnitten und von der Schnittfläche geringe Mengen erstarrter Gelatine als Impfmaterial benützt. In der That ist es mir dadurch öfters gelungen, die stärker beweglichen Typhusbacillen als Reincultur zu erhalten. Ein anderes Mal fand ich, dass auch die unbeweglichen nach einer kurzen Zeit das zugeschmolzene Ende erreichten. Schliesslich habe ich darin die Fehlerquelle gefunden, dass, obwohl die Temperatur ganz niedrig gehalten wurde, hier die Strömung Oberhand gewann, so dass ich auf diese Methode verzichten musste.

Endlich fiel es mir auf, dass die unbewegliche Bacterienmasse im hängenden Tropfen am Boden des Tropfens ruhig stehen bleibt, während die bewegliche nach dem Rande zu schwimmt. Es wurde mir also klar, dass in diesem Raume sicher keine störende Strömung stattfindet. So habe ich gelöste 3·3%ige Harngelatine anstatt Bouillon und eine dünne sterilisirte Glimmerscheibe bester Qualität anstatt des Deckglases benützt, indem der Tropfen ungefähr im Durchmesser von 7 *mm* gemacht und dann folgendermassen vorgegangen wurde:

(Bei der Untersuchung habe ich Trockensystem, Ocular 4 und Objectiv DD Zeiss ohne Abbé'sche Beleuchtung benützt.)

Verfahren I. Dieser erwähnte Tropfen, welcher nach 10 bis 15 Minuten im Eisschrank erstarrt, wird mittelst eines feinen Platindrahtes mit einer Bacterienmasse, wovon weiter unten die Rede sein soll, in der Mitte geimpft, 15—20 Minuten auf dem aus Glas bestehenden Wärmekästchen belassen, durch welches ein lauwarmes Wasser (circa 30° C.) — wenn das Zimmer circa 18—20° C. warm ist — ein- bis



zweimal durchströmt, um die Gelatine zu lösen. (In noch kälterem Zimmer muss das Wasser noch durch längere Zeit — circa 40 Minuten — und öfters hindurchfliessen.) Nach dieser Zeit wird dieses Wasser mit Eiswasser vertauscht, um die nach dem Rande gewanderten Bacterien in loco zu befestigen. Vorsichtshalber habe ich diese Glimmerscheibe noch circa 10 Minuten im Eisschranke stehen lassen, um den Tropfen vollkommen fest werden zu lassen. Nachher wird entweder der äusserste Rand oder gewisse vom Rande entfernte Stellen des Tropfens mittelst einer feinen sterilen Pincette und Scheere abgeschnitten und diese Stücke als Untersuchungsmaterial für eine Harngelatineplatte gebraucht. Ob man den Rand oder vom Rande entfernte Stellen abschneiden und für die Weiterzüchtung verwenden soll, kann man durch die vorhergehende mikroskopische Untersuchung des noch nicht erstarrten Tropfens entscheiden, je nachdem man am Rande gut bewegliche Bacterien antrifft oder nicht.

Die früher erwähnte Bacterienmasse wird dadurch erhalten, dass Bouillon-Reinculturen von beweglichen und unbeweglichen oder bei der Züchtung grösstentheils unbeweglich werdenden Bacterien in beliebiger Menge gemischt und dann davon etwas in Agarröhrchen aufgestrichen wird. Schon nach 7—8 Stunden bei 37° C. wird der inzwischen entstandene Bacterienrasen auf der Agaroberfläche mittelst des Platinhakens gesammelt und ein Theil im hängenden Tropfen untersucht. Wenn bewegliche Bacillen vorhanden sind, so ging ich nach oben erwähntem Verfahren vor.

Diese Methode dient nur dazu, um bewegliche, wenn solche überhaupt vorhanden sind, von den unbeweglichen zu isoliren.

In folgender Untersuchungsreihe sollen die durch dieses Verfahren erhaltenen glänzenden Resultate veranschaulicht werden.

1. Bouilloncultur von Choleravibrionen bei 37° C. 15 Stunden alt, Bouilloncultur von Streptococcen bei 37° C. 15 Stunden alt.

(Dieser Versuch wurde in Halle ausgeführt.)

Davon wurden 5 cm^3 der letzteren mit zwei Oesen der ersteren gemischt, auf Agarröhrchen gestrichen und 7 Stunden lang bei 37° C. aufbewahrt. Der entstandene Streptococcen-Rasen, im hängenden Tropfen untersucht, enthält spärliche Choleravibrionen. Eine Oese davon wurde nach dem auf S. 27 beschriebenen Verfahren weiter behandelt.

Resultat: Reincultur von Cholera.

Controlversuch: Bei Züchtung aus der erwähnten Bouilloncultur direct auf Gelatineplatten sind Choleracolonien nicht ersichtlich.

2. Typhus- und Colibouilloncultur im Verhältnisse von 1 : 100 gemischt, weiter wie bei Versuch 1 vorgegangen.



Resultat nach dem Verfahren: Colonieverhältniss zwischen Typhus und Coli wie 1 : 14.

Beim Controlversuche wie bei 1 wurden Typhuscolonien nicht gefunden.

Dass die Typhuscolonien auf der Controlplatte bei einer Mischung der Bouilloncultur von 1 : 100 nicht gefunden wurden, kommt daher, weil die Colibacillen wegen ihres schnelleren Wachsthums in der Volumeinheit wenigstens fünffach so viel, wahrscheinlich noch mehr enthalten sind.

3. Beide Bouillonculturen (Typhus und Coli) im Verhältniss von 1 : 7 gemischt, zeigen ceteris paribus folgendes Resultat:

Nach dem Verfahren vorgegangen, ergab sich ein Verhältniss der Colonien von Typhus und Coli wie 1 : 2, beim Controlversuche bei directer Impfung ein solches von 1 : 35.

Anmerkung. Dieser Colistamm hatte die Eigenschaft, nach der Züchtung, sowohl in Bouillon als auch auf Agarröhrchen grösstentheils unbeweglich zu werden.

Die Keimzählung von Typhus- und Colicolonien bei der obigen Versuchsreihe wurde auf dieselbe Weise vorgenommen, wie ich es schon zum Theile in meiner ersten Arbeit angegeben habe. Das Untersuchungsmaterial, sei es menschlicher Stuhl, sei es künstlich mit Colibacillen gemischte Typhuscultur, wurden immer in geringer Menge mit verflüssigter 3·3%iger Harngelatine (von ausgefallenen Krystallen befreit und mit Soda bis zum Auftreten schwacher alkalischer Reaction neutralisirt) gemischt, auf Platten ausgegossen und nach dem Erkalten im Brutschrank bei 22° C. durch 30—40 Stunden oder noch länger belassen. Einzelne von den in grösserer Anzahl entstandenen typischen Repräsentanten von Typhuscolonien und den atypischen selteneren, mehr coliähnlichen Typhuscolonien wurden vorsichtshalber mittelst des Testserums geprüft. Wenn es sich um menschliche Stühle handelte, so habe ich natürlich einige Colonien von denselben weiter auf andere Eigenschaften geprüft.

Wie es wohl ersichtlich ist, gelingt es uns sehr leicht, von der künstlichen Mischcultur der Typhus- und Colibacillen mittelst der Harngelatine Keimzählung vorzunehmen, weil die Colibacillen bedeutend schneller wachsen und ihre Colonien dunkler aussehen. Selbst im Falle, wo mir in derselben Platte ausser einer Anzahl von bedeutend grösseren, eventuell verschieden contourirten und dunkler aussehenden Colonie-arten, wie wir es im menschlichen Stuhle zu sehen pflegen, noch bedeutend kleinere, hellere, zierlich ausgefaserte, gleich aussehende Coloniegruppen hätten, deren eine sicher als Typhus erwiesen wäre.



würden wir uns berechtigt finden, sämmtliche der letzteren gleichartige Colonien als Typhus anzunehmen. Wenn man trotzdem der auf diese Art und Weise vorgenommenen Keimzählung nicht vertrauen will, so ist es fast unmöglich, auf andere Weise die Keimzählung auszuführen. Ich möchte aber darauf aufmerksam machen, dass wir nicht im Stande sind, aus der Form der bacteriologisch als Typhus erwiesenen Colonien einer Gelatineplatte auch die anderen gleich aussehenden, etwas grösseren oder kleineren Colonien auf der anderen Gelatineplatte als identisch anzunehmen, weil die Grösse und Farbe von dem dichten Wachsthume der Colonien beträchtlich beeinflusst werden, namentlich bei dem gleichzeitigen Vorhandensein schnell wachsender Bacterien, wie z. B. bei Coliarten. Diese letztere nützen das Nährsubstrat in der Harngelatine frühzeitig für sich selbst aus, so dass die ausgefaserten Typhuscolonien kümmerlich klein bleiben müssen, mit anderen Worten je zahlreicher und dichter gedrängt die Colibacillen sind, desto kleiner bleiben die Typhuscolonien. In Folge des verschiedenen Wachsthums der Typhuscolonien durch Beeinträchtigung von Seiten des Colibacillus dürfen wir nie wagen, eine typisch ausgefaserte Colonie als Typhus zu diagnosticiren, sei der Fall mit typhösen Symptomen verbunden oder nicht, sondern wir müssen eine derselben immer als Repräsentanten weiter bacteriologisch untersuchen. Erst dann können wir andere auf derselben Platte vorhandene gleich aussehende Colonien mit allergrösster Wahrscheinlichkeit als Typhus sehen.

Bezüglich der schon in meiner ersten Arbeit S. 930 und 931 angegebenen Grössenverhältnisse der Typhus- und Colicolonien will ich hier nochmals hervorheben, dass die Colonien von Typhus innerhalb von 24 Stunden ohne Behinderung des Wachsthums in ihrer Grösse nicht weiter zum Ausdruck kommen, d. h. makroskopisch nicht sichtbar werden. Ausserdem sind die Typhuscolonien bei makroskopisch oder mikroskopisch sichtbaren Entwicklungsstadien selbst bei sonst günstigsten Bedingungen bei gleicher Dauer des Wachsthums etwa $^1/_2$—$^1/_5$mal kleiner als die Colicolonien.

Obwohl die Isolirungsmethode im Stande ist, unbewegliche, respective bei der Züchtung fast unbeweglich werdende Bacillen von Typhusbacillen auf experimentelle Weise zu isoliren, so sind wir noch weit entfernt, Typhusbacillen von anderen menschlichen Darmbacterien bei Züchtung aus dem Stuhle zu isoliren, weil es im menschlichen Darmcanal gut bewegliche Bacterien verschiedener Art gibt. Um zugleich die agglutinirende und paralysirende Wirkung der specifischen



Colisera verschiedener Art auf Colibacillen entfalten zu lassen, habe ich Kaninchen mit vier besonders gut beweglichen Coliarten im Laufe von drei Monaten immunisirt. Weil die Wirkung der Sera auf Bacterien wie bei der *Gruber-Widal'*schen Reaction (siehe oben) von der Menge der Bacterien abhängig ist, so missglückten die Versuche immer bei der künstlichen Mischung von Typhusbacillen und dieser Coliarten, namentlich wenn letztere sehr gut beweglich sind. Erst dann, als ich zu gleicher Zeit eine weit höhere Temperatur wie 39—40° C. zur Züchtung der Mischcultur in Agarröhrchen neben Application von Colisera benützte, wurde das Resultat constant besser, ja es gelang sogar dann manchmal Reinculturen von Typhus zu erhalten. Da ich aber wegen der im Sommer bestehenden höheren Aussentemperatur weiter nicht mit menschlichen Typhusstühlen arbeiten konnte, will ich die genaueren Details hier übergehen.

Anmerkung. Ab und zu gelang es mir bei Anwendung dieser Methode aus Typhusstühlen doppelt oder dreifach so viel Typhuscolonien im Verhältniss zu Colicolonien als auf der Controlplatte zu bekommen: in solchen Fällen waren die Typhusbacillen von vorneherein so zahlreich, dass sie so wie so leicht entdeckt werden konnten.

Bekanntlich wachsen die Colibacillen schneller als Typhusbacillen. Es ist also ein grosser Nachtheil, dass die Zahl der Typhusbacillen bei der oben stehenden künstlichen Züchtung in Agarröhrchen um ein bedeutendes abnimmt und möglicherweise fünf- bis zehnfach kleiner wird als das Originalverhältniss zwischen Typhus- und Colibacillen. Wenn wir einen electiven Nährboden hätten, wo wenigstens Typhusbacillen gleich schnell wie Coliarten wachsen, so würde das früher erwähnte Verfahren erst eclatante Leistungen schaffen.

Zur Isolirung der in Bouilloncultur vorhandenen beweglichen Bacterien, und zwar besonders der Typhusbacillen von anderen unbeweglichen Bacterien bin ich folgendermassen vorgegangen:

Verfahren II. Eine üppig gewachsene Bouilloncultur von unbeweglichen Bacterien wird ösenweise mit beweglichen Typhusbacillen gemischt, und zwar so viel, dass im hängenden Tropfen in mehreren Gesichtsfeldern ein bis zwei bewegliche Bacillen constatirt werden, gewöhnlich in circa 5 *cm*³ Bouilloncultur von unbeweglichen Bacterien ein bis drei Oesen voll Typhusbacillen. Dann wird mit der 3·3%igen Harngelatine ein hängender Tropfen von circa 7 *mm* Durchmesser auf ein sterilisirtes Glimmerdeckglas gebildet und auf dessen Oberfläche mit einer feinen Oese von circa 1 *mm* Durchmesser ein Tröpfchen von zu untersuchender Bouilloncultur aufgetragen, wie dies Fig. 2 zeigt. Das Deckglas wird weiter mit dem Hohlobjectträger bedeckt, umge-



dreht und möglichst ruhig auf einen vorher mit auf circa 30° C. erwärmten Wasser gefüllten Wärmekasten gelegt. Es ist merkwürdig, dass der zweite kleinere Tropfen trotz dieser groben Manipulation doch seine ursprüngliche Form und den Platz beibehält. Mit der Zeit zeigt diese Bacterienmasse eine nach allen Seiten hin gleichmässig erfolgende Ausdehnung, deren Geschwindigkeit aber im Vergleiche mit derjenigen der activ beweglichen fast nicht in Betracht kommt. Der Objectträger wird circa 15—20 Minuten lang auf den Wärmekasten stehen gelassen, welcher mit circa 30° C. warmen Wasser erwärmt ist. Zu heisses Wasser von vorneherein zu gebrauchen schadet dem Verfahren, weil sonst Condenswasser in der Umgebung des grösseren hängenden Tropfens sich sammelt und Strömungen hervorruft. Nach diesem Zeitraume wird in den Wärmekasten Eiswasser hineingegossen, wie es bereits oben (siehe S. 28) geschildert wurde.

Nachdem der Tropfen ganz fest geworden ist, wird mittelst der feinen sterilen Scheere und Pincette der äusserste Rand des Tropfens abgeschnitten, dessen eine Hälfte direct in Bouillon, die andere in 3·3%ige Harngelatine zur Weiterzüchtung gebracht wird.

Auf diese Weise habe ich bei der wiederholten Untersuchung sowohl in der Bouilloncultur als auch auf der Harngelatineplatte fast nur Reinculturen von Typhusbacillen und nur ausnahmsweise geringfügige Verunreinigungen von den anderen unbeweglichen Bacterien bekommen.

Dieses vorstehende Verfahren, nämlich die beweglichen Bacterien in Bouilloncultur von den unbeweglichen zu isoliren, hat mir bis jetzt ab und zu zur praktischen Diagnose des Typhus abdominalis werthvolle Dienste geleistet.

Wie unten auf Tabelle I angegeben ist, kam es öfters vor, dass bei der Züchtung der Typhusbacillen aus Milzsaft, Roseolaflecken oder aus dem Fingerblute Typhusbacillen mit unbeweglichen Coccen gemischt waren. Wenn die Bouillon im Momente bei der Abimpfung vom menschlichen Körper hochgradig mit Coccen verunreinigt wird, so sieht man dann auch hier nach einem gewissen Zeitraume fast ausschliesslich Coccen und ganz spärliche Typhusbacillen, welch letztere weder durch Strichcultur noch durch Plattenverfahren isolirbar sind.

Einmal ist es mir geschehen, dass die Bouilloncultur vom Fingerblute (Fall I, Tabelle I) im hängenden Tropfen lauter Mikrococcen zeigte, nach nochmaliger Abimpfung auf Agarröhrchen ganz spärliche Typhusbacillen aufwies, welch letztere erst durch Verfahren I isolirt wurden.

Die bacteriologische Untersuchung des Stuhles und des Harnes der Typhuskranken.

Wie ich oben bemerkt habe, habe ich diese Untersuchung in der Absicht unternommen, bei jedem Typhuskranken zur Sicherung der Diagnose den Erreger aus dem Stuhle zu isoliren und dazu als Hilfsmittel den Harn zu benützen, ohne die Kranken durch Schneiden oder Stechen zu belästigen. Da es sich nach einigen Wochen herausstellte, dass dieser Wunsch leider unerfüllbar ist und ich bei auf andere Weise (Milzpunction) gesicherten Fällen trotz wiederholter Untersuchung Typhusbacillen im Stuhle nicht nachweisen konnte, so sah ich mich genöthigt, den Plan in der Weise zu ändern, dass die bacteriologische Untersuchung hauptsächlich auf solche Fälle beschränkt blieb, wobei gleichzeitig die Typhusbacillen durch Milzpunction isolirt wurden, um damit zu sehen, wie oft man Typhusbacillen bei bacteriologisch diagnosticirten Typhusfällen durch die einmalige oder wiederholte Stuhluntersuchung züchten kann. Aus diesem Grunde habe ich die negativen Resultate der Untersuchungen bei solchen Kranken, welche klinisch als Typhus abdominalis galten und bei denen die Milzpunction in Folge von Nichtvorhandensein der Milzdämpfung oder zu schnellerer Entfieberung unterblieb, nicht auf der untenstehenden Tabelle verzeichnet.

Ich war ferner stets darauf bedacht, das Material (Stuhl und Harn) möglichst schnell nach der Entleerung der Untersuchung zu unterziehen, worauf ich bereits in meiner ersten Arbeit hinwies. Leider gelang mir dies nicht in allen Fällen, da oft mehrtägige Verstopfung namentlich bei leichten Fällen bestand, oder die Stühle in der Nacht entleert wurden, so dass ich ziemlich häufig mit altem Material arbeiten musste. Um die Zeitdauer von der Stuhlentleerung bis zur Untersuchung zu veranschaulichen, ist die Zahl der verflossenen Stunden auf Tabelle I genau angegeben. Ausserdem sind Daten über den Krankheitsbeginn, die Aufnahme in die Klinik, den Eintritt der Reconvalescenz beigefügt, um klar zu machen, in welchem Stadium die Untersuchung stattfand.

Die Zahl der Typhuskranken, bei welchen der Stuhl bacteriologisch untersucht wurde, beträgt im Ganzen 20; darunter war das Resultat bei einmaliger Untersuchung elfmal positiv, bei wiederholter Untersuchung zwölfmal positiv, was 55 %, respective 60 % entspricht.

Der Harn wurde bei elf Kranken untersucht, und nur zweimal ein positives Ergebniss, also in 18·1 % erhalten.

Wenn wir das positive Ergebniss von Stuhl- und Harnuntersuchung, welche bei einem und demselben Kranken ausgeführt wurde,

addiren, so steigt der Procentsatz bis zu 60%, respective 65%. **Deswegen hat die bacteriologische Untersuchung der Excremente allein bei dem Prager Typhus abdominalis keinen höheren Werth als den eines Hilfsmittels für die Sicherung der Diagnose.**

Ich habe im Allgemeinen den Eindruck, als ob die Typhusbacillen bei dem hiesigen Typhus abdominalis schwerer zu finden wären als in Halle a. d. S. Wenn wir beide Tabellen I (Typhus Prag) und II (Typhus Halle) vergleichen, so ist nicht nur der positive Procentsatz bei dem Halle'schen Typhus abdominalis grösser, sondern es sind auch die Typhusbacillen in relativ grösserer Menge als andere Darmbacterien im Stuhle vorhanden. Das Resultat wäre erheblich besser ausgefallen, wenn die bacteriologische Untersuchung durch das lange Stehen der Stühle und die dadurch — wie ich vermuthe — auftretende mässig stark alkalische Reaction nicht beeinträchtigt worden wäre, worauf auch schon *Drygalski* und *Conradi*[13]) hinwiesen.

Nach der Literatur scheint es, dass in Deutschland die Typhusbacillen im Stuhle relativ in grosser Menge auftreten.

In der Discussion nach dem Vortrage von *Piorkowski*[14]) über die Züchtung der Typhusbacillen auf Harngelatine sagte *Elsner*[15]), dass es ihm besonders aufgefallen sei, dass in der zweiten Verdünnung des einen Typhusstuhles beinahe mehr Typhuscolonien als Colicolonien auf der Gelatineplatte zur Entwicklung kamen, und fragte weiter, ob auch in den anderen Fällen immer ein so enormes Wachsthum der Typhusbacillen auf den Platten wahrzunehmen gewesen sei. *Piorkowski*[16]) antwortete darauf, dass er thatsächlich meistentheils mehr Typhus als Coli auf den Platten gefunden habe. Es erhellt daraus, dass die Typhusbacillen, obwohl es sich damals nur um vier Fälle handelte, meistentheils massenhaft entleert wurden.

Eine weitere darauf hindeutende Arbeit *Wolff's*[17]) besagt: »Ich ging dabei so vor, dass ich erst in gewöhnlicher Weise Platten goss und dann mit besonderer Berücksichtigung der kleineren Colonien circa in zehn Neutralroth-Agarröhrchen Strichculturen anlegte. Die nicht reducirten, d. h. nicht entfärbten Röhrchen enthielten Typhusbacillen und es gelang mir, selbst aus dem Stuhle in circa zehn Röhrchen zwei bis drei echte Typhusbacillen zu erhalten.«

Das ist auch ein Zeichen, dass Typhuskeime von vorneherein in ziemlich reichlicher Anzahl vorhanden waren, weil *Wolff* unter zehn makroskopisch herausgefischten Colonien zwei bis drei Typhuscolonien getroffen hat.



Die letzte Arbeit ist diesbezüglich von *Drygalski* und *Conradi*[18]) publicirt. Diese Autoren haben zum Zwecke der Isolirung der Typhusbacillen nur das Ausstrichverfahren benützt, wofür sie einen besonderen Nährboden hergestellt haben. Diese Methode wurde von ihnen bis jetzt bei 50 Typhusfällen angewendet und fiel jedesmal positiv aus. In einer Reihe von Fällen musste die Untersuchung wiederholt werden, bis sie ein positives Ergebniss lieferte. Sie fügten noch hinzu, dass die Typhusbacillen ausserhalb des Körpers verhältnissmässig rasch in den Fäces zu Grunde gehen. Wenn man nämlich einen reichlich Typhusbacillen enthaltenden Stuhl bei Zimmertemperatur stehen lässt, so fällt es bereits nach wenigen Tagen schwer, sie nachzuweisen.

Dies spricht auch dafür, dass die Typhuskeime wenigstens in vielen Fällen im Stuhle ziemlich reichlich existirten, weil es sonst kaum möglich ist, bei spärlichem Vorhandensein von Typhusbacillen im Stuhle dieselben nur durch das Strichverfahren allein zu isoliren. Dazu kommt noch, dass sie die Stühle von anderen Krankenhäusern in Berlin zugeschickt erhielten, was für die bacteriologische Untersuchung wegen Ueberwucherung der Saprophyten ungünstig ist.

Der Grund, warum die Typhusbacillen im Stuhle der Prager Typhuskranken in geringer Zahl vorkommen, liegt darin, dass die Geschwürbildung im Darmtractus in ziemlich vielen Fällen geringfügig ausgeprägt ist. *Chiari* und *Kraus*[19]) fanden im Laufe eines halben Jahres unter 19 Typhussectionen zehnmal fast keine oder ganz geringe Darmveränderungen, jedoch ohne Geschwürbildung. Ich habe während meiner Arbeit bei im Ganzen sechs Sectionen darauf genau geachtet. Beim Fall I (Tabelle I) waren zwei ganz kleine am unteren Theile des Ileums vorhandene Geschwüre vorhanden, jedoch so undeutlich, dass sie erst bei wiederholter Untersuchung des ganzen Darmes gefunden wurden. Auch der Fall 13 (Tabelle I) zeigte nur geringe Substanzverluste, und zwar im untersten Ileum einzelne alte halbgeheilte kleine Geschwüre, während am oberen Theile noch markige Schwellung bestand. Andere Fälle zeigten Darmaffectionen in gewöhnlicher Zahl und Ausdehnung.

Es ist ferner ein interessantes Phänomen bei der Stuhluntersuchung, dass der Typhusbacillus vom Darmcanal schubweise in wechselnder Menge entleert wird. In dieser Hinsicht sind Fall 1, 13, 15 und 16 (Tabelle I) sehr bemerkenswerth. Im Falle 13 trat der Bacillus zuerst, wie die Tabelle I zeigt, fast in Reincultur auf. Schon nach vier Tagen konnte ich gar keine Typhusbacillen finden, so dass ich den Verdacht hegte, dass die Wärterin den Stuhl verwechselt habe. Deswegen untersuchte ich jeden weiteren Stuhl von



diesem Kranken und fand, dass das frühere negative Ergebniss nicht durch Verwechslung bedingt war, weil auch bei der dritten und vierten Untersuchung die Typhusbacillen nur in spärlicher Zahl vorhanden waren. Diese Erscheinung wurde in gleicher Weise durch den Fall 15 bestätigt. Bei der ersten Untersuchung war das Zahlenverhältniss zwischen Typhus- und Colicolonien 1 : 1, nach zwei Tagen 1 : 10, nach weiteren fünf Tagen waren die Typhusbacillen unauffindbar. Auch der Fall 16 zeigt uns dasselbe Verhältniss. Wie oben erwähnt, waren bei der Section des Falles 13 ausser zahlreichen Anschwellungen des Lymphapparates nur ein bis zwei alte kleine Darmgeschwüre constatirbar. Es ist also ziemlich wahrscheinlich, dass diese massenhafte Entleerung von Typhusbacillen im Stuhle vom Zerfalle dieses Geschwüres herrührte. Natürlich ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die massenhaft ausgeschiedenen Bacillen auch der Gallenblase entstammten. Aber wenn das letztere der Fall gewesen wäre, hätte ich bei den zahlreichen Untersuchungen des Stuhles noch öfters dasselbe Ereigniss treffen müssen. Eine verschiedene Vertheilung der Typhusbacillen in einem und demselben Stuhle ist unwahrscheinlich und kann deshalb mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden, weil der Inhalt in den unteren Abschnitten des Dünndarmes noch flüssig ist und die vorhandenen Formelemente dazu noch durch peristaltische Bewegung, Strömung etc. gleichmässig gemischt werden. Diese Anschauung findet eine weitere Unterstützung in dem Umstande, dass die wiederholte Untersuchung der Stühle der Fälle 7, 8, 9, und 14 (Tabelle II) nach längerer Aufbewahrung im Eisschranke immer ungefähr dasselbe Zahlenverhältniss ergab. Die relative Zunahme der Colibacillen in den betreffenden Fällen ist ein natürlicher Vorgang, weil diese Saprophyten bei der Aufbewahrung gewöhnlich den Typhusbacillus überwuchern.

Die letzte Möglichkeit der Erklärung der schubweisen Entleerung der Typhusbacillen, dass Stühle gerade auf das Wachsthum der Typhusbacillen electiv wirkten, ist noch unwahrscheinlicher, weil die kurz darauf folgenden Untersuchungen negativ ausfielen. Eine elective Eigenschaft der Stühle temporärer Natur ist kaum anzunehmen.

Beim Falle 1 (Tabelle I) war das Zahlenverhältniss zwischen beiden Bacterienarten trotz minimaler Darmveränderung relativ gross, nämlich Typhus 1 : Coli 50. Wahrscheinlich habe ich die Zeit des Zerfalles der Geschwüre oder kurz nachher angetroffen.

Hier möchte ich kurz bemerken, dass beim Falle 13 (Tabelle II) Typhusbacillen am neunten fieberfreien Tage massenhaft zum Vorschein kamen und bei dem Kranken gerade am nächsten Tage ein Recidiv eintrat.



Auch der Fall 2 (Tabelle I) zeigt ein ähnliches Verhalten. Die Typhusbacillen wurden am 10. Reconvalescenztage reichlich mit dem Stuhle entleert. Ob hier eine Temperaturschwankung existirte, konnte ich nicht nachweisen, weil gerade diese Temperaturcurve verloren ging. Wie dem auch sei, spricht der fieberlose Verlauf nicht gegen ein kleines Geschwür, weil die Typhusbacillen jahrelang reactionslos im menschlichen Körper verborgen bleiben können.

Zum Schlusse dieses Capitels sei bemerkt, dass der Nachweis der Typhusbacillen bei massenhaftem Vorkommen derselben im Stuhle noch nach 10—14 Stunden gelang, wenn derselbe bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurde (siehe Tabelle I), hingegen auch noch nach drei bis vier Tagen möglich war (siehe Tabelle II), wenn der Stuhl im Eisschrank stand.

Die Untersuchung der Roseola.

(Siehe Tabelle I und III.)

Die Roseolen wurden nach der Methode *Neufeld*[21]) sorgfältigst untersucht und der Typhusbacillus bei sieben Kranken unter zwölf untersuchten Fällen isolirt. Die gesammte Zahl der geschnittenen Roseolen betrug im Ganzen 32, wovon zwölfmal die Züchtung positiv ausfiel.

Es muss hier bemerkt werden, dass ab und zu die Züchtung nicht gelang, obwohl frische und sichere Formen der Roseolen vorhanden waren. Deswegen ist diese Untersuchung, wie auch die anderen Forscher sagen, nichts anderes als ein diagnostisches Hilfsmittel.

Ueber die Milzpunction.

Die Milzpunction zur Diagnostik des Typhus abdominalis ist seit längerer Zeit bekannt. Dieselbe wurde von *Philippowicz*[22]) bei 4 Fällen, *Chantemesse* und *Widal*[23]) bei vielen Kranken, *Lucatello*[24]) bei 17 Fällen. *Meisels*[25]) bei 9 Fällen, *Redtenbacher*[26]) bei 14 Fällen, *E. Neisser*[27]) bei 12 Fällen und *Haedke*[28]) bei einer grossen Anzahl von Fällen ausgeführt. Letzterer fand einmal in der Bauchhöhle bei der Section circa 100 cm^3 Blut, von welcher Blutung aber die Todesursache ganz unabhängig war. *E. Kraus*[29]) gelang es an der Klinik des Professors *v. Jaksch* in 13 Fällen durch die Milzpunction, die sich bei entsprechender Vorsicht als ein völlig unschädliches Vorgehen erwies, Typhusbacillen nachzuweisen und als solche zu identificiren. Die genannten Forscher konnten jedesmal oder fast jedesmal die Erreger durch dieses Vorgehen isoliren, während es *Silvestrini*[30]) nur einmal



unter 8 Fällen gelang, und dies *Stagnitta*[31]) bei 14 Fällen immer missglückte.

Die Summe der oben numerisch angegebenen Milzpunctionen beträgt im Ganzen 91. Wenn man dazu noch die nicht genau angegebenen Zahlen der Milzpunctionen von *Haedke, Chantemesse* und *Widal* addirt, so würde sie wenigstens weit über 100 betragen. Nach den Publicationen zu schliessen, wurde ein Todesfall durch die Milzpunction bisher nicht beobachtet. Trotzdem ist diese Methode heutzutage fast vergessen worden. Warum? Offenbar kommt es daher, weil sie mit gewisser Gefahr verbunden zu sein schien.

In der Klinik des Prof. *v. Jaksch* wird die Milzpunction seit circa drei Jahren zur Diagnose des Typhus abdominalis ausgeführt. Ich habe selber seit October 1901 18mal das mittelst Milzpunction entnommene Blut nach Züchtung in Bouillon untersucht und 17mal, d. i. in 94·4% ein positives Resultat erhalten.

Ueber die Technik der Milzpunction siehe die demnächst erscheinende Arbeit von Dr. *Adler*[32]).

Die Gefahrlosigkeit der Milzpunction können einige während derselben vorgefallenen Ereignisse am besten veranschaulichen. — Bei drei Fällen wurde die Milz zweimal hintereinander an verschiedenen Orten punktirt, weil bei der ersten Punction kein makroskopisch sichtbarer blutiger Saft herauskam. Beim Fall 3 (Tabelle I) hat sich der Patient nach dem Einstechen der Nadel in die Milz plötzlich circa 20—30 Grad um die Längsachse des Körpers gedreht. Der Fall 17 (Tabelle I) zeigte eine kaum 3 Mark oder 1 Silbernes Yen grosse Milzdämpfung, auch war die Milz nicht tastbar. Da das Untersuchungsergebniss mit verschiedenem Material, wie Stuhl, Harn und Roseola negativ ausfiel, so haben wir die Milz trotz der kaum ausgesprochenen Dämpfung punktirt. Nachher wurde noch einmal ein analoger Fall (Fall 11, Tabelle III) punktirt. Auch der Fall 21 (Tabelle I) zeigte ziemlich starken Meteorismus, dass die Milz percussorisch in geringem Masse, palpatorisch nicht nachweisbar war. Bei allen diesen Fällen fiel das Ergebniss positiv aus, ohne irgend welche Störung veranlasst zu haben. Ausserdem ist zu bemerken, dass in neun Fällen von Sepsis, Miliartuberculose etc. wegen Typhusverdachtes die Milzpunction ohne Gefahr ausgeführt wurde.

Ich halte es an dieser Stelle nicht für überflüssig, etwas über Sectionsbefunde der Milzpunction zu erwähnen. Wir hatten im Ganzen bei Typhus und anderen Krankheiten drei Todesfälle, wobei früher die Milz punctirt wurde. Es dürfte hier jedoch der makroskopisch patho-



logisch-anatomische Befund zur Charakteristik der durch die Punction gesetzten Veränderungen genügen.

Fall 13 (Tabelle I): Auf der Milzkapsel wurden zwei Einrisse von circa $1^1/_2$ *cm* Länge und $^1/_3$ *cm* Breite ohne reactive Erscheinungen gefunden.

M. K. (Septische Endocarditis): Die Punctionsstelle der Milz reactionslos, äusserlich an der Oberfläche wenig sichtbar. Beim Durchschnitte dieser Stelle war ein 1 *cm* langer und 2 *mm* breiter hämorrhagischer Streifen vorhanden.

Fall 11 (Tabelle III): Milz mässig gross, Kapsel nicht gespannt. Auf der Milzkapsel eine kleine Stichwunde vorhanden, welche mit Fibrinmasse bedeckt war.

Auch in anderen Fällen, welche ich selbst nicht bei der Section sah, bestanden niemals grössere Zerreissung der Kapsel oder des Parenchyms. Desgleichen waren auch bei meinen Fällen niemals Blutungen oder freie Flüssigkeit in der Bauchhöhle vorhanden.

Was die Möglichkeit der Gefahr bei der Punction anbelangt, so kann man sie natürlich nicht mit Sicherheit ausschliessen.

Betreffs der Berechtigung der Milzpunction kommen folgende Gesichtspunkte in Betracht:

1. Nachdem bisher bei 109 (numerisch angegebenen) Typhusfällen die Milzpunction ohne Schaden ausgeführt wurde, bedingt dieses Vorgehen keinerlei Gefahren für die Kranken.

2. Die Milzpunction ermöglicht wie kein anderes Hilfsmittel die Frühdiagnose des Typhus abdominalis, ist deshalb im Interesse des Patienten zur Einleitung einer zweckmässigen Behandlung und Ernährung von grosser Bedeutung und gestattet weit früher als sonst die hygienischen Massnahmen in Rücksicht auf die Umgebung zu treffen.

3. Bedeutet die Milzpunction für die weitere wissenschaftliche Forschung einen grossen Fortschritt, indem sie — wenn sie gestattet wird — bei anderen Milzschwellung herbeiführenden Infectionskrankheiten neue Bahnen für die bacteriologische Untersuchung schaffen wird. Ich kann dieses Vorgehen in jeder Weise befürworten, und möchte nur da davon absehen, wo hämorrhagische Diathese oder hämophile Veranlagung bestehen. Besonders in solchen Gegenden, wie in Prag, wo sich mit anderem Untersuchungsmaterial schlechte Resultate zeigen, ist die Milzpunction für eine schnelle und sichere Diagnose wohl ein unentbehrliches Mittel geworden.



Tabelle I. Typhus-

Nummer	Name des Kranken	Krankheitsbeginn	Tag der Aufnahme	Klinische Symptome des Typhus in der ersten Zeit der Beobachtung	Verlauf der Krankheit	Beginn der Reconvalescenz	*Gruber-Widal*'sche Reaction	Bacteriologische
								a) Zeitdauer zwisch. Entleerung und Untersuchung
1	K. 19 J.	25./IX. 1901	16. X.	alle vorhanden	mittelschwer nachh. Halsphlegmone		10./X. 1:20 nach 30 Min. — 27./X. 1:100 +	24./X. nach 25. St.
2	M. 28 J.	11./X. 1901	16. X.	alle vorhanden	mittelschwer	8. XI.	19./X. 1:30 nach 10 Min. +	5./XI. nach 2 St. 18./XI. = 10. Reconvalescenz 23./XI.
3	K. 17 J.	19./X. 1901	24. X.	alle vorhanden	mittelschwer	12. XI.	2./XI. 1:100 +	29./X. sofort 6./XI. sofort 18./XI. = 6. Reconvalescenz nach 2 St.
4	K. 18 J.	14./X. 1901	5. XI.	keine Roseola, keine Milzschwellung	mittelschwer	6. I. 1902	6./XI. 1:50 nach 20 Min. +	10./XI. nach 2 St. 13./XI. sofort 27./XI. sofort
5	P. 32 J.	1./XII. 1901	11. XII.	alle vorhanden	leicht	22. XII.	12./XII. 1:50 nach 15 Min. +	16./X. nach 3 St.
6	C. 18 J.	21./XI. 1901	25. XI.	alle vorhanden	mittelschwer	20. XII.	26./XI. 1:4 nach 15 Min. ganz kl. Hauf. spärl. vorhand. 24./XII. 1:50 nach 10 Min. +	28./XI. sofort 9./XII. sofort
7	R. 27 J.	3./VIII. 1901	23. XI.	keine Roseola, keine Milzschwellung	protrahirt	20. XII.	2./I. 1902 1:30 nach 15 Min. +	3./XII. 9./XII. nach 2 St.
8	N. 30 J.	26./XI. 1901	4. XII.	alle vorhanden	schwer	20. XII.	2./XII. 1:100 +	6./XII. sofort 16./XII. sofort
9	N. 18 J.	21./XII. 1901	24. XII.	alle vorhanden	schwer	3. I. 1902	25./XII. 1:50 nach 15 Min. +	28./XII. nach 5 St. 7./I. nach 12 St.

fälle von Prag.

Untersuchung des Stuhles							
b) Beschaffenheit des Stuhles	c) Nachweis der Typhusbacillen (+ −)	d) Zahlenverh. zw. Typhusbacill. u. and. Darmbacterien (T. C.)	Nachweis von Typhusbacillen im Harne	Milzpunction	Sonstige Untersuchungsmateriale	Ausgang der Krankheit	Endresultat der bacteriologischen Untersuchung
flüssig	+	1 : 50	22./X. —	18./X. —	18./X. Fingerblut + (verunreinigt mit Unmenge Coccen)	31./X. † durch ausgedehnte Halsphlegmone	+
weich	+ + —	1 : 200 1 : 3	22./X. — 3./XI. + 19./XI. +	19./X. + (Reincultur)	19./X. Fingerblut —	geheilt	+
weg. Verstopfg. mit Klysma entleert festweich festgeformt	+ + —	1 : 1 1 : 60	3./XI. —	26./X. (fast Reincultur)		geheilt	+
flüssig flüssig festweich	— — —		14./XI. —		9./XI. Fingerblut + (Reincult.) 25./XI. Abscess im Arm + 6./XII. Abscess in Glutäalgegend +	geheilt	+
geformt	—		19./XII. —	13./XII. + (Reincultur)		geheilt	+
flüssig weich	+ —	1 : 12		27./XI. +	4./XII. Fingerblut —	geheilt	+
blutig weich	— —		3./XII. + 11./XII. +			geheilt	+
geformt geformt	— —			5./XII. + (Reincultur)	2./XII. Fingerblut —	geheilt	+
breiig breiig	+ —	1 : 100		28./XII. + (Reincultur)		geheilt	+

Nummer	Name des Kranken	Krankheitsbeginn	Tag der Aufnahme	Klinische Symptome des Typhus in der ersten Zeit der Beobachtung	Verlauf der Krankheit	Beginn der Reconvalescenz	*Gruber-Widal*'sche Reaction	Bacteriologische
								a) Zeitdauer zwisch. Entleerung und Untersuchung
10	H.	10./XII. 1901	24. XII.	alle vorhanden	leicht		30./XII. 1 : 25 nach 30 Min. +	30./XII. 7./I. nach 12 St.
11	K. 14 J.	14./XII.	21. XII.	alle vorhanden	mittelschwer	13. I. 1901	25./I. 1902 1 : 50 nach 15 Min. +	27./XII. sofort 6./I. 1901 sofort
12	S. 22 J.	7./I. 1902	13. I.		leicht	24. I.	16./I. 1 : 50 nach 15 Min. +	20./I. nach 7 St.
13	S.	12./I. 1902	26. I.	ohne Roseola	mittelschwer		25./I. 1 : 25 nach 30 Min. fast ohne Einfluss, also negativ od. zweifelhaft	37./I. nach 11 St. 31./I. nach 12 St. 3./II. nach 14 St. 4./II. nach 2 St. 10./II.
14	T.			alle vorhanden	schwer		5./II. 1 : 50 +	6./II. nach 1 St. 10./II. sofort 15./II. nach 1 St. 17./II. nach 8 St. 20./II.
15	P. 21 J.	22./I. 1902	6. II.	alle vorhanden	leicht	10. II.	19./II. 1 : 25 nach 20 Min. +	7./II. nach 8 St. 9./II. sofort 14./II. nach 2 St.
16	S. 23 J.	18./I. 1902	9. II.		mittelschwer	26. II.	10./II. 1 : 25 nach 15 Min. +	11./II. sofort 15./II. nach 12 St. 16./II. nach 2 St.
17	B. 22 J.	23./I. 1902	13. II.	keine Milzschwellung constatirbar	mittelschwer	23. III.	17./II. 1 : 50 n. 15 Min. + 27./II. 1 : 50 nach 15 Min. halb positiv	17./II. nach 12 St. 19./II. sofort 24./II. nach 24 St.
18	J. 25 J.	11./II.	25. II.	27./II. keine Roseola	leicht	12. III.	26./II. 1 : 25 n. 20 Min. +	
19	M. 23 J.	24./II.	30. III.	alle vorhanden	leicht	15. IV.	1 : 25 +	1./IV. nach 3 St. 9./IV. nach 1 St. 14./IV. sofort
20	P. 21 J.	13./III. 1902	27. III.	alle vorhanden	leicht			7./IV. nach 15 St.
21	H. 15 J.	20./IV.	30. IV.	Milz nicht fühlbar	leicht	21. V.	5./V. 1 : 50 +	8./V. sofort

Untersuchung des Stuhles				Nachweis von Typhusbacillen im Harne	Milz-punction	Sonstige Untersuchungs-materiale	Ausgang der Krankheit	Endresultat der bacteriologischen Untersuchung
b) Beschaffenheit des Stuhles	c) Nachweis der Typhusbacillen +	−	d) Zahlenverh. zw. Typhusbacill. u. and. Darmbacterien T. C.					
		— —			28./XII. + (verunreinigt mit Unmenge Coccen)		geheilt	+
weg. Verstopfung klystiert klystiert	+ 	 —	1 : 20		22./XII. (Reincultur)		geheilt	+
festweich	+		sehr spärl., zufällig entdeckt		18./I. + (Reincultur)		geheilt	+
festweich festweich flüssig flüssig Stuhl von Leiche	+ + + (?)	 — —	75 : 1 1 : 500 typ. Colon. aber wegen zu gross. Wachsth. n. isolirbar		+		10./II. † starke Darmblutung	+
festweich weich festweich blutig fl. schwärzl.	+ + + +	 — 	1 : 400 1 : 90 1 : 370 1 : 200			7./II. Fingerblut	20./II. † 13./II. Abortus 17./II. starke Darmblutung	+
flüssig festweich festweich	+ + 	 —	1 : 1 1 : 10				geheilt	+
	+	— —	10 : 1				geheilt	+
festweich festweich festweich		— — —		25./II. —	26./II. + (verunreinigt mit Coccen)	23./II. 3 frische Roseolen —	geheilt	+
					27./II. + (Reincult.)		geheilt	+
flüssig flüssig weich	 +	— — 	1 : 130			3./V. 2 Roseolen untersucht, davon eins +	geheilt	+
weich		—			30./III. + (Reincultur)	3 Roseol. negativ	geheilt	+
weich		—		13./V. —	4./V. + (Reincultur)	1./V. 3 Roseolen negativ	geheilt	+



Tabelle II. Typhusfälle in Halle.

Nummer	Stadium der Erkrankung	Beschaffenheit des Stuhles	Bacteriolog. Untersuchung des Stuhles *a)* Typhusbac. wurden nachgew. + —	*b)* Zahlenverhältniss zw. Typhusbac. und anderen Darmbact.	*Widal*'sche Reaction	Nachweis der Typhusbacillen im Harne
1	Fieber	frisch, gelblich	+		+	
2	30. Krankheitstag	flüssig, ganz schwach alkalisch	—		1 : 100 +	
3	18. Krankheitstag	flüssig, ganz schwach alkalisch	+		+	
4	Fieber	flüssig, mässig alkalisch	+		1 : 100 +	+ fast Reincultur
5	Fieber	flüss., mässig alkal.	+		1 : 200 +	
6	Fieber	flüss., mässig alkal.	—		1 : 50 +	
7	Fieber	fest weich *a)* sofort *b)* derselb. Stuhl 3 Tag. im Eisschrank aufbew.	 + +	 T. 2 C. 1 T. 1 C. 1	1 : 50 +	
8	Fieber	festweich *a)* sofort *b)* derselb. Stuhl 2 Tag. im Eisschrank	 + +	 T. 2 C. 1 T. 4 C. 1	1 : 50 +	
9	Fieber	flüssig, schwach alkal. *a)* sofort *b)* derselbe Stuhl 2 Tage im Eisschrank, schwach alkalisch	 + +	 T. 1 C. 7 T. 1 C. 17	negativ	+ fast Reincultur
10	Fieber 14. Krankheitstag	flüssig, schwach alkalisch	—		+	
11	Fieber	festweich	+	T. 3 C. 1	1 : 200 +	
12	Fieber	flüssig, schwach alkalisch	+	fast Reincult. v. Typhus	1 : 200 +	
13	3. Reconval. 9. Reconval.	schwach alkalisch hart	+ +	T. 1 C. 20 T. 1 C. 10	1 : 400 +	
14	Fieber	I. breiig, schw. alkal. II. geformt *a)* sofort *b)* derselbe Stuhl 3 Tage im Eisschrank	+ + +	T. 1 C. 10 T. 3 C. 1 T. 1 C. 17	+	
15	Fieber	flüssig, ganz schwach alkalisch	—		1 : 200 n.	
16	Fieber 16. Krankheitstag	flüssig, ganz schwach alkalisch	+	T. 1 C. 400	1 St. +	
17	Fieber	breiig	+	T. 1 C. 7	1 : 200 +	—
18	Fieber 3. Woche	flüssig, ganz schwach alkalisch	+	T. 3 C. 1	1 : 200 +	+ ziemlich reichlich
19	1. Reconval.	flüss., g. schw. alkal.	—		zweifelhaft	+
20	Fieber	flüss., mäss. st. alkal.	—		1 : 100 +	
21	Fieber	flüss., mäss. st. alkal.	—		1 : 50 +	—
22	Fieber	flüssig, mässig stark alkalisch	—		1 : 50 nach 1 St. +	
23	Fieber	flüss., mäss. st. alkal.	—		1 : 200 +	

Tabelle III.

Nummer	Name der Kranken	Krankheitsbeginn	Tag der Aufnahme	Klinische Sympt. des Typhus in der ersten Zeit der Untersuchung	Verlauf der Krankheit	Beginn der Reconvalescenz	*Gruber-Widal*'sche Reaction	Nachweis von Typhusbacillen in Roseolen	Milzpunction	Nachweis von Typhusbacillen im Harne	Ausgang der Krankheit	Endresultat d. bacter. Unters.
1	B. = Fall 17, Tab. I							23./II. 3 Roseolen —	26./II. +	25./II. —		+
2	M. = Fall 19, Tab. I							3./III. 2 Roseolen, davon eins +				+
3	P. = Fall 20, Tab. I							3 Roseolen —	30./III. +			+
4	H. = Fall 21, Tab. I							1./V. 3 Roseolen —	4./V. +	10./V. — 13./V. —		+
5	S., 25 J.	26./III.	10./IV. 1902	alle vorhanden	leicht	26./IV.	10./V. 1 : 50 nach 45 Min. +	14./IV. 3 Roseolen —			geheilt	
6	N., 27 J.	1./IV.	14./IV.	anfangs keine Roseola	leicht	IV.	17./IV. 1 : 200 +	7./IV. 2 Roseolen —			geheilt	
7	H., 38 J.	14./IV.	22./IV.	anfangs keine Roseola	schwer	22./V.	25./IV. 1 : 100 +	26./IV. 1 Roseola +	26./IV. +		geheilt	+
8	W., 29 J.	16./IV.	26./IV.	alle vorhanden	mittelschwer	26./V.	6./V. 1 : 100 nach 10 Min. +	30./IV. 3 Roseolen, davon zwei +	29./IV. +	10./V. —	geheilt	+
9	H., 27 J.	26./IV.	30./IV.	alle vorhanden	leicht	24./V.	2./V. 1 : 50 +	30./IV. 3 Roseolen, davon zwei +		9./V. —	geheilt	+
10	N., 16 J.	3./V.	8./V.	alle vorhanden	mittelschwer	25./V.	8./V. 1 : 50 sofort beginnende A.	10./V. 3 Roseolen +		12./V. —	geheilt	+
11	W., 39 J.	22./IV.	13./V.	Milz nicht vergrössert	schwer		1 : 100 +	17./V. 3 Roseolen +	17./V. +		24./V. †	+
12	M., 27 J.	10./V.	20./V.	alle vorhanden	leicht	1./VI.	22./V. 1 : 200 +	23./V. 3 Roseolen, davon eins +			geheilt	+

Anhang. Das Testserum, welches im September 1900 bei Prof. *Fränkel* durch Injection von Typhusbacillen in eine Ziege hergestellt und bei einem Gehalte von 0·5% Carbolsäure aufbewahrt wurde, entfaltet jetzt noch fast in gleicher Intensität seine specifische Wirkung auf Typhusbacillen; Agglutination tritt jetzt noch in einer Verdünnung von 1 : 1500 sofort oder nach einigen Minuten auf. Weil ein solches Serum für die Diagnose von Typhusbacillen unentbehrlich ist, wäre es empfehlenswerth, ein solches staatlich herzustellen und zu jeder Zeit den Kliniken oder den Aerzten zur Verfügung zu stellen.

Das **Ergebniss** meiner Untersuchungen möchte ich in folgenden Schlusssätzen zusammenfassen:

1. Die bacteriologische Diagnose des Typhus abdominalis besitzt eine grosse Wichtigkeit, weil es typhusverdächtige Fälle gibt, bei welchen das klinische Bild von dem des echten Typhus nicht zu unterscheiden ist.

2. *a)* Die einmalige Vornahme der *Gruber-Widal*'schen Reaction hat nicht so viel Werth, dass man dadurch die sichere Diagnose auf Typhus abdominalis stellen kann, weil diese Reaction ab und zu noch lange Zeit nach erfolgter Heilung bestehen bleibt.

b) Es ist deswegen unbedingt nothwendig, die Untersuchung in Zwischenräumen von drei bis fünf Tagen wiederholt vorzunehmen, um die unverkennbare Steigerung des Agglutinationsvermögens nachzuweisen. Eine geringe Steigerung des letzteren ist unter Umständen schwer oder gar nicht festzustellen, da sie entweder auf dem rasch eintretenden Maximum constant stehen bleibt oder auch in das Bereich der unvermeidlichen Fehlerquellen fallen kann.

c) Deswegen ist es kaum möglich, nur durch die *Gruber-Widal*'sche Reaction allein in kürzerer Zeit als durch bacteriologische Untersuchung eine sichere Typhusdiagnose zu stellen.

3. Die Gelatine scheint je nach der Fabrik ziemlich grosse Unterschiede ihrer Erstarrungsfähigkeit zu besitzen. Die Prager Gold- und Kupfergelatine war selbst in 5% bei 22° C. zu weich. 3·3% Harngelatine — die Gelatine von Halle a. d. S. und von Altmann, Berlin, Luisenstrasse — welche künstlich von Krystallen befreit und mit Soda neutralisirt war, hat sich immer als brauchbar bewährt.

4. Bei der üblichen Grösse der *Petri*'schen Schale erfolgen die Entdeckung und Isolirung der Typhus- von den Colicolonien bis zu einem Zahlenverhältnisse von circa 1 : 800—1000. Um die Typhuscolonien bei noch grösseren Zahlenunterschieden zu entdecken, muss man sich grösserer *Petri*'scher Schalen bedienen.



5. Die bacteriologische Untersuchung des Stuhles der Prager Typhuskranken, bei welchen die Milzpunction zum Zwecke der vergleichenden Untersuchung ausgeführt wurde, war in 60% positiv, die des Harnes in 18·1%, zusammen in 65%. Dieses unbefriedigende Resultat hängt wahrscheinlich davon ab, dass in vielen Fällen des hiesigen Typhus abdominalis Darmgeschwüre geringfügig ausgeprägt sind.

6. Die Untersuchung aus Roseolen fiel von zwölf Fällen bei durchschnittlich drei untersuchten Roseolen bei sieben = in 58·3% positiv aus.

7. Die Milzpunction war unter 18mal 17mal positiv, was 94·4% entspricht.

8. Von den bei der bacteriologischen Untersuchung in Betracht kommenden Methoden ist die Milzpunction bei der Unzulänglichkeit der meisten derselben namentlich für Prag für die frühe und sichere Diagnose des Typhus abdominalis unentbehrlich geworden. In den von mir beobachteten 27 Fällen erwies sich die Milzpunction als ein völlig unschädliches Verfahren.

9. Typhusbacillen wurden in vielen Fällen mit dem Stuhle auf einmal massenhaft entleert, verschwanden jedoch in den nächsten Tagen bis zu sehr kleinen Mengen. Wahrscheinlich ist dies von dem gleichzeitigen Auftreten von Darmgeschwüren abhängig.

Die Anreicherungsmethode mittelst der activen Beweglichkeit der Typhusbacillen ist zur Isolirung der letzteren von den anderen beweglichen Darmbacterien bisher unzureichend, wohl aber gelingt damit die Trennung von den unbeweglichen, wie z. B. von einer Unmenge von Coccen, welche ab und zu bei der Züchtung der Typhusbacillen aus Roseolen, aus der Milz oder dem Blute vorkommen. Die Isolirung der Typhusbacillen ist in solchen Fällen nur durch die Anreicherungsmethode möglich.

Zum Schlusse erlaube ich mir Herrn Prof. *v. Jaksch* für das mir bereitwilligst zur Verfügung gestellte Material und für die Unterstützung meiner Arbeit, die ich durch die tadellose Einrichtung des bacteriologischen Laboratoriums erhielt, meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur.

[1]) *Hayashikawa*, Hygienische Rundschau. 1901, Nr. 19, S. 925.
[2]) *Schottmüller*, Deutsche medicinische Wochenschrift. 1900, Nr. 32.
Schottmüller, Zeitschrift für Hygiene etc. Bd. XXXVI, Heft 3, S. 611.
Brion und *Kayser*, Münchener med. Wochenschrift. 1902, Nr. 15, S. 611.



Kurth, Deutsche medicinische Wochenschrift. 1901, Nr. 30—31.

[3]) *Remlinger*, Referat in Schmidt's Jahrbücher. 1902, Heft 5, S. 143.

[4-6]) *Nicol*, Lancet. 6. April 1901.

Chontemesse, Société méd. des hôpitaux. Sitzung vom 8. November 1901.

[7]) *Schumacher*, Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXX, S. 364.

Wiedenmann, Charité-Annalen. Jahrg. XXV. Daselbst ausführlicher Literaturbericht.

Scholz, Zeitschrift für klinische Medicin. Bd XLI. Daselbst ausführlicher Literaturbericht

[8]) *Neufeld*, Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXX, S. 507.

[9]) *Wiedenmann*, Charité-Annalen. Jahrg. XXV.

Horton-Smith, Referat in Schmidt's Jahrbücher. 1902. Bd. CCLXXIV, Heft 4.

[10]) *Wiedenmann* = [9])

Lommel, Münchener medicinische Wochenschrift. 1902, Nr. 8, S. 315.

[11]) *Kraus*, Zeitschrift für Heilkunde. 1900. Abth. für interne Medicin. S. 93.

[12]) *Gabritschewsky*, Zeitschrift für Hygiene. 1900, Bd. XXXV, S. 104.

[13]) *Drygalski-Conradi*, Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXXIX, Heft 2.

[14]) *Piorkowski*, Berliner klinische Wochenschrift. 1899, Nr. 7.

[15]) *Elsner*, Berliner klinische Wochenschrift. 1899, S. 157.

[16]) *Piorkowski*, Berliner klinische Wochenschrift. 1899, S. 157.

[17]) *Wolff*, Centralblatt für Bacteriologie. Orig. 1902, Bd. XXXI, Nr. 2, S. 69.

[18]) *Drygalski-Conradi* wie [13]).

[19]) *Chiari* und *Kraus*, Zeitschrift für Heilkunde. 1897, Bd. XVIII, S. 471.

[20]) *Horton-Smith*, Referat in Schmidt's Jahrbücher. 1902, Bd. CCLXXIV, Heft 4, S. 32.

[21]) *Neufeld*, Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXX, S. 198.

[22]) *Filippowicz*, Wiener medicinische Blätter. 1886, Nr. 6 und 7.

[23]) *Chantemesse* und *Widal*, Archives de la physiologie norm. et pathol. 1887, Nr. 2.

[24]) *Lucatello*, Referat in Baumgarten's Jahresbericht. 1886.

[25]) *Meissels*, Wiener medicinische Wochenschrift. 1886, Nr. 21—23.

[26]) *Redtenbacher*, Zeitschrift für klinische Medicin. 1891, Bd. XIX, S. 311.

[27]) *E. Neisser*, Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. XXIII.

[28]) *Haedke*, Deutsche medicinische Wochenschrift. 1897, Nr. 2.

[29]) *E. Kraus* bei *R. v. Jaksch*, Klinische Diagnostik. 1901, S. 65. Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

[30]) *Silvestrini*, Referat in Baumgarten's Jahresbericht. 1891.

[31]) *Stagnitta*, Referat in Baumgarten's Jahresbericht. 1890.

[32]) *Adler*, siehe die demnächst erscheinende Arbeit Archiv für klinische Medicin.



Ueber den Einfluss mechanischer und thermischer Einwirkungen auf den Blutstrom und Gefässtonus.*)

Von

Dr. Friedel Pick,

Privatdocent für innere Medicin in Prag.

(Mit einer Figur und 8 Tabellen im Texte.)

Wer von höherer Warte das Verhältniss des Aerztestandes zum kranken Publicum in seiner jetzigen Gestaltung betrachtet, kann sich der Erkenntniss nicht verschliessen, dass sich im Culturleben der Jetztzeit, zum Theil als Reaction auf medicamentöse und operative Polypragmasie, Strömungen geltend machen und an Verbreitung gewinnen, welche den Schwerpunkt der Behandlung der verschiedensten Krankheiten unter Vermeidung von Arznei im engeren Sinne auf die Anwendung einfacherer mechanischer und thermischer Einwirkungen legen. Für den Arzt ergibt sich hieraus, wofern er nicht ungeschulten Elementen, deren Unkenntniss durch wahllose Anwendung dieser Hilfsmittel schon so viel Schaden gestiftet hat, einen zu weiten Spielraum lassen will, die Pflicht, dieser Art von Eingriffen, ihren Indicationen und ihrer Technik, sein Augenmerk zuzuwenden. Wenn dies bisher nicht in genügender Weise geschah, so liegt dies zum Theile daran, dass diesen vorwiegend von Empirikern unter erbitterter Bekämpfung der wissenschaftlichen Medicin als allein selig machend proclamirten Proceduren lange Zeit jene wissenschaftliche Grundlage fehlte, welche dem Arzte eine zielbewusste Anwendung derselben ermöglicht. Obwohl durch die Arbeiten zahlreicher Autoren auch in dieser Beziehung Wandel geschaffen worden ist, von denen für die Hydrotherapie hier nur *Fleury* sowie *Winternitz* und seine Schüler (*Strasser, Buxbaum* u. a.), für die Mechanotherapie *Mosengeil, Bum, Symons-Eccles, Zabludowski* genannt seien, so ist doch über viele einschlägige Punkte noch keine genügende Klarheit gewonnen worden, umsomehr als die Ansichten der Autoren häufig nicht ganz übereinstimmen. Dies gilt auch

*) Durch die vorjährige Alvarenga-Preisausschreibung der Hufelandischen Gesellschaft zu Berlin veranlasst, konnte die Arbeit jedoch zum bestimmten Termine nur in nicht vollständigem Zustande eingereicht werden. »In Folge dieses Umstandes konnte,« wie die Zuschrift des Vorstandes besagt, »die Hufelandische Gesellschaft der Arbeit nicht den vollen Preis zuerkennen, bedachte dieselbe jedoch, unter dem Ausdrucke besonderer Anerkennung mit einer Ehrengabe von 500 Mark.



von jenen Untersuchungen, welche einen der wichtigsten Abschnitte dieses Gebietes, nämlich die Beeinflussung der Gefässe und des Blutstromes durch derartige Eingriffe zum Gegenstande haben, und die Durchsicht der einschlägigen Literatur zeigt, dass hier einestheils recht viel mit nicht allzugut fundirten Schlagworten hantirt wird, anderntheils über principiell wichtige Punkte sich ganz widersprechende Ansichten gegenüberstehen.

Dies liegt zum Theil an den Schwierigkeiten in methodischer Beziehung, welchen exacte derartige Untersuchungen begegnen, und deswegen sei im Folgenden, um Wiederholungen bei den einzelnen Capiteln zu vermeiden, die bisher angewendete Methodik in Kürze erörtert.

I. Methodik.

Die Zahl der Methoden, aus welchen wir Schlüsse über Gefässtonus und Verhalten des Blutstromes bei Anwendung mechanischer und thermischer Einwirkungen gezogen finden, ist eine recht beträchtliche, wenngleich bei einer ganzen Anzahl dieser Methoden es nicht so sehr directe Beobachtungen, als auf Umwegen herbeigeführte Muthmassungen sind, welche zu diesen Schlüssen führen. Zunächst kommt hier in Betracht die einfache Inspection der Gefässe, der Haut oder auch der Eingeweide, der Pialgefässe *(Schüller)*. Dieses Verfahren, ebenso wie die ihm nahestehende, namentlich an den Extremitäten geübte, Messung der Hauttemperatur, kann natürlicher Weise nur über die Kaliberverhältnisse der an der Oberfläche liegenden Gefässe Aufschluss geben, besagt aber nichts über die analogen Verhältnisse an tiefer liegenden Gefässen, sowie über das Verhältniss des Blutstromes in diesen Gebieten überhaupt, und ist ausserdem, wie mehrfache Untersuchungen gezeigt haben *(Bernstein)*, von äusseren Umständen in hohem Masse abhängig. Aehnliches gilt von der vielfach geübten Blutdruckmessung und Pulsverzeichnung, da diese Methoden ja doch nur an grösseren Gefässen ausführbar sind und bei ihrer Deutung mit Rücksicht auf die Complicirtheit der in Betracht kommenden Verhältnisse, der Willkür allzugrossen Spielraum lassen. Die so vielfach geübte plethysmographische Verzeichnung der Volumsschwankungen der Organe begegnet, abgesehen von der Möglichkeit einer Gefässcompression durch den Apparat, dem Einwande, dass bei den Volumsschwankungen noch andere Momente, als die blosse Vermehrung und Verminderung der in den Gefässen enthaltenen Blutmengen, im Spiele sein können

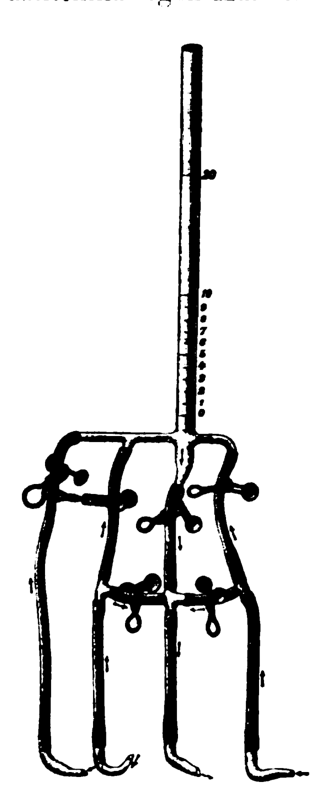


(z. B. psychische Einflüsse [*Mosso*], Veränderungen der Lymphcirculation etc.). Insbesondere an ganzen Extremitäten, wo das Capillargebiet und die grösseren Gefässe sich oft ganz verschieden verhalten, sind plethysmographische Versuche nur mit Vorsicht anzuwenden, wie dies neuere Versuche lehren. So fanden *Hough* und *Berta Balantyne,* dass der Capillardruck (nach der *v. Kries*'schen Methode gemessen) sich von dem Füllungszustande der Venen ganz unabhängig zeigt, so dass es bedenklich sei, aus plethysmographischen Versuchen Schlüsse auf die Blutströmung zu ziehen. Die Beeinflussungen des Blutstromes treten schon viel reiner hervor bei den, namentlich von pharmakologischer Seite so vielfach geübten Methoden der Durchströmung isolirter Organe. Allein da hiebei die Einwirkungen auf das Herz und die nervösen Apparate nicht zur Beobachtung gelangen, erscheint, selbst wenn man den übrigen Einfluss der Isolirung des Organes vernachlässigt, doch auch diese Methode nicht geeignet, sichere Aufschlüsse über die complicirteren Verhältnisse in vivo zu geben. Insbesondere haben die Untersuchungen von *Hamel* und *Bier* gezeigt, dass die künstliche Durchströmung eines abgesetzten Organes, namentlich wenn sie unter constantem Druck geschieht, mitunter gerade ganz entgegengesetzte Resultate bezüglich der Stromgeschwindigkeit gibt, als die analoge Versuchsanordnung am lebenden Thiere.

Alle diese Umstände lassen die bisher erwähnten Untersuchungsmethoden als nicht geeignet erscheinen, präcise Aufschlüsse über das in Frage stehende Thema zu erhalten, und es schien mir insbesondere die Anwendung aller jener Methoden, welche am Menschen in diesem Sinne verwerthet worden sind, wie Blutdruckmessung, Plethysmographie und Pulsverzeichnung, keine andere Aussicht zu gewähren, als zu der grossen Anzahl von Angaben, welche in Bezug auf die verschiedenen Fragen den einen oder den anderen Standpunkt einnehmen, eine weitere, im positiven oder negativen Sinne hinzuzufügen. Dagegen erschien es mir am passendsten, unter Verzichtleistung auf Wiederholung der so vielfach variirten Untersuchungen am Menschen zum Thierexperimente zu greifen und dort eine Methode anzuwenden, welche unter möglichster Erhaltung der vitalen Verhältnisse präcise Aufschlüsse erwarten lässt. Es ist dies die directe Messung der ausströmenden Blutmenge am lebenden Thiere unter Anwendung der Defibrinirung, wie ich sie vor Kurzem bei Untersuchungen »Ueber die Beeinflussung der ausströmenden Blutmengen durch die Gefässweite ändernde Mittel« verwendet habe; und mit dieser, seither auch schon von anderer Seite (*Gottlieb,* Referat über Herzmittel und Vasomotorenmittel am Congress für innere Medicin, 1901, S. 36) als einwandfrei



bezeichneten Methode, deren Hauptpunkte zum Verständnisse des Folgenden aus obiger Arbeit hier angeführt seien, sind auch die vorliegenden Untersuchungen angestellt worden. Die mechanische Defibrinirung und Wiedereinflössung des defibrinirten Blutes gestattet Messungen der aus den Venen in bestimmten Zeiträumen ausströmenden Blutmengen wiederholt und längere Zeit in exacter Weise vorzunehmen und bei gleichzeitiger Berücksichtigung des arteriellen Blutdruckes gibt sie einen zahlenmässigen Aufschluss über die Schwankungen des Gefässtonus in dem zwischen Arterie und Vene eingeschalteten Gebiete. Zur Messung der ausströmenden Blutmenge bediente ich mich einer Bürette, wie sie die nebenstehende Abbildung zeigt, die nur bei Bedarf derart modificirt wurde, dass die in die Abläufe eingeschalteten *t*-Stücke nicht einander gerade gegenüber stehende, sondern nach abwärts gekrümmte Schenkel hatten, wodurch die Circulation des Blutes in dem betreffenden Röhrentheil ausserhalb der Ablesungen erleichtert wurde. Dieses Circuliren des Blutes in den Ablesungspausen, das heisst, dass das Blut in den Venen, wenn man es nicht zum Zwecke der Ablesung in die Bürette laufen lässt, nicht stockt, sondern in ein centrales Venenende weiter circuliren kann, ist ein grosser Vortheil des Apparates. Es fliesst dadurch das Blut aus dem peripheren Theile der Vene continuirlich durch einen Theil des Apparates in den centralen Theil der Vene, ohne jegliches Hinderniss. Soll nun eine Bestimmung der Ausflussgeschwindigkeit vorgenommen werden, dann wird auf Commando durch einen Assistenten in demselben Moment der Weg zur centralen Vene durch einen Hahn verschlossen, der zur Bürette geöffnet. Um mit Rücksicht auf den geringen Druck in den Venen Niveaudifferenzen zwischen dem Gefäss und der Flüssigkeitssäule zu vermeiden, wurde, nach Anbringung der Bürette an einem mit Trieb versehenen Gestell, durch Senkung derselben während des Ausströmens des Blutes das Niveau desselben constant erhalten. Die Nothwendigkeit, mitunter 6—7mal einen Theil der Blutmenge zu entnehmen und zu defibriniren, ehe das Fibrin genügend entfernt ist, macht die Vorbereitung zu diesen Versuchen recht zeitraubend, die exacte Durchführung der ver-





schiedenen Abklemmungen und Sorge für regelmässiges Circuliren in den gerade nicht zur Ablesung verwendeten Gefässen macht die Methodik etwas umständlich und stellt grosse Anforderungen an Beobachter und Assistenz. Allein dafür treten auch im Versuchsverlauf niemals die so störenden Gerinnungen auf, und man kann mehrstündige Versuchsreihen vornehmen und beliebig viele Venen untersuchen. So habe ich wiederholt unter Verwendung zweier Büretten Ablesungen aus beiden Femoralvenen, einer Mesenterialvene und einer Jugularis externa, sowie der Arteria axillaris gemacht unter gleichzeitiger Verzeichnung des Carotisdruckes am Kymographion; dabei nacheinander Kälte, Wärme und mechanische Eingriffe einwirken und wieder abklingen lassen, wobei sich der Carotisdruck, der bei dem vorliegenden Thema den besten Gradmesser für die Intactheit der untersuchten Organe darstellt, in recht ansehnlicher Höhe hielt, ja, wie die Protokolle zeigen, sogar nach der zum Zwecke der Untersuchung des Mesenterialkreislaufes vorgenommenen Laparotomie recht hohe Werthe zeigte.

Es sind demnach die Verhältnisse bei Anwendung des Apparates von der Norm nicht wesentlich verschieden, wie dies ja auch aus der Uebereinstimmung hervorgeht, welche meine Versuchsergebnisse mit denen anderer Forscher in vieler Beziehung zeigen. Dagegen hat die Methode den grossen Vortheil der Möglichkeit, zahlenmässige Belege direct für die Ausströmungsgeschwindigkeit zu gewinnen, in wiederholten Messungen zu controliren und ferner topographisch die Verhältnisse der verschiedenen Körpergebiete, die ja so vielfach differiren, zu untersuchen. Dies ist besonders für die Körperhöhlen keineswegs in genügender Weise geschehen, und so habe ich denn, namentlich den Schwankungen in den Circulationen des Gehirns und des Pfortadergebietes meine Aufmerksamkeit zugewendet. Was das Pfortadergebiet betrifft, so geschah die Messung der ausströmenden Blutmenge am Stamme der Vena meseraica superior oder inferior. Das hier nothwendige Versenken der Organe mit der Canüle und dem Schlauch in die Bauchhöhle nach vorausgegangener Laparotomie mittels Thermokauters erfordert grosse Vorsicht, um Abknickungen der Vene oder des Schlauches zu vermeiden; doch gelingt es bei einiger Uebung leicht, diese Schwierigkeiten zu überwinden. Die Beurtheilung der Gehirncirculation geschah nach Messungen an der Vena jugularis externa, welche beim Hund der hauptsächlichste Abflussweg des Gehirnblutes ist. Zur Verwendung gelangten Hunde mittlerer Grösse zwischen 7 und 14 *kg*. Bei einigen Versuchen wurde, um den Nerveneinfluss auszuschalten, ein Ischiadicus 3—5 Tage vor der Operation

durchschnitten. Solche Eingriffe haben den Nachtheil, dass die durch sie gesetzte Entzündung zu einer Fibrinvermehrung führt, so dass die mechanische Defibrinirung öfter (bis zehnmal) wiederholt werden muss, um Ungerinnbarkeit des Blutes herbeizuführen, und längere Zeit dauert, als beim normalen Thier. Um die bei der Ungerinnbarkeit des Blutes recht ausgiebigen Blutungen beim Präpariren der Gefässe oder Nerven zu vermeiden, empfiehlt sich möglichste Verwendung des Thermokauters. Unter Anwendung aller dieser Vorsichtsmassregeln gibt diese Methode zahlenmässige, untereinander bei wiederholten Versuchen tadellos stimmende Resultate und erscheint an Sicherheit allen anderen in Frage kommenden Methoden überlegen. Zum Verständniss der beigegebenen Versuchsbelege, die nur Auszüge aus den umfangreichen Originalprotokollen darstellen, sei erwähnt, dass die Zahlen die Zeitdauer in Secunden angeben, welche ein und dieselbe Blutmenge, bei den Venen 5—10 cm^3, bei der Arterie 20 cm^3, beim Ausfliessen brauchte. Die Messung dieser Zeit geschah mittels einer Zehntel-Secunden angebenden Sportuhr. Die Differenz der Zahlen an den Venen beider Extremitäten beim selben Thiere ist auf die verschiedene Höhe der Einbindungsstelle zu beziehen. Uebrigens ist dieses Verhältniss gleichgiltig, weil es sich bei allen Versuchen immer nur um Differenzbestimmungen an derselben Seite handelt.

II. Mechanische Einwirkung.

a) Massage der Extremitäten.

Von mechanischen Einwirkungen habe ich vorwiegend jene, welche den in der Massage gebräuchlichen Manipulationen entsprechen, angewendet, und zwar einestheils reine Streichung (Effleurage) oder Streichung mit Knetung (Pétrissage), anderntheils die Klopfung (Tapotement). Die Literaturangaben über die Einwirkung der verschiedenen Eingriffe auf Gefässtonus und Blutstauung sind, wenn wir von allgemein gehaltenen Ausdrücken, wie »Circulationsbeschleunigung«, »Reizung des Vasomotorencentrums« etc. absehen, nicht allzu zahlreich. Zunächst sind mehrfache Angaben über die ja schon mit blossem Auge bemerkbare Entleerung der Venenstämme an den Extremitäten durch Streichungen zu erwähnen (*Mosengeil* u. A.) und den Einfluss, welchen derartige Massnahmen auf das Wurzelgebiet dieser Venen haben (*Kellgren* und *Colombo*), ferner Beobachtungen einer Steigerung der Hauttemperatur an den behandelten Stellen *(Zabludowsky, Mosengail).* Ueber das Verhalten des Blutdruckes bei derartigen Eingriffen liegen ganz widersprechende Angaben vor. Eine Anzahl der Autoren



fand nach Massage der Extremitäten eine Erhöhung des Blutdruckes *(Zabludowsky, Symons-Eccles, Hasebroek)*; Andere, wie *Bum, Le Marinel, Edgecombe* und *Bain*, fanden diese Steigerung nicht. Diese Widersprüche finden ihre Erklärung zum Theil in den Arbeiten jener Autoren, welche Intensität und zeitlichen Ablauf der Massage berücksichtigten. So fanden *Brunton* und *Tunnicliffe* bei Thieren unmittelbar nach Beginn der Muskelknetung Steigerung des Blutdruckes, dann Abnahme und nach Aufhören der Massage erhebliches Absinken. *Dolega* fand bei Massage kleinerer Theile an gesunden Menschen keine nachweisbare Blutdrucksteigerung an der entgegengesetzten Radialis. Dagegen trat dieselbe bei ausgedehnter Massage, wofern diese nur leicht und nicht allzulang anhaltend war, in der Mehrzahl der Fälle ein. Bei kräftigerer und längerer Massage der Musculatur, namentlich der Oberschenkel, fehlte die entsprechende Blutdrucksteigerung oder es war sogar ein Sinken um 15—20 *mm* nachweisbar. Noch feiner differenzirt finden wir diese Angaben in den interessanten Untersuchungen von *Kleen*, der bei Kaninchen die Haut und Muskelreizung getrennt studirte und fand, dass die reine mechanische Muskelreizung von beliebiger Stärke stets eine schnell vorübergehende Herabsetzung des Druckes bewirkt, während die reine Hautreizung eine ziemlich lange anhaltende Drucksteigerung zur Folge hat. Auf die anders lautenden Angaben mancher dieser Autoren bezüglich des Effectes der Bauchmassage soll weiter unten eingegangen werden.

Streichungen.

Versuch Nr. I. Versuchsthier Hund von 11 *kg*, 4mal defibrinirt.

Blutmenge	Ausflusszeit Venen			Blutdruck			Bemerkungen
	Femor. dextra	Meser.	Jugul	Maxim.	Minim.	Mittel	
10	23·6	33·1	—	154	140	147	P. 180
—	24·0	34·2	—	—	—	—	
							Effleurage des r. Beines
—	8·2	37·2	—	—	—	—	
—	7·6	33·6	—	158	147	152	P. 252
							Effleurage ausgesetzt
—	26·0	27·6	15·4	—	—	—	
—	23·8	28·4	16·6	—	—	—	
							Massage beider Beine
—	—	28·2	14·4	158	147	152	
—	—	31·3	16·5	—	—	—	
							5 Minuten Pause
—	—	19·4	27·6	—	—	—	
—	—	19·8	27·4	—	—	—	



Klopfungen (Tapotement).

Versuch Nr. II. Versuchsthier Hund von 7·8 *kg*, 9mal defibrinirt.

Ausflusszeit Venen			Blutdruck			Bemerkungen
Femor. sinistr.	Meser.	Jugul.	Maxim.	Minim.	Mittel	
						Blutmenge 10 cm^3
40·0	23·2	—	126	118	122	
43·2	26·2	37·3	—	—	—	
40·0	—	—	—	—	—	
						Tapotement des l. Beines
34·0	—	41·8	—	—	—	
33·0	30·0	42·0	114	106	110	
						Nachher
47·8	—	—	—	—	—	
						Massage beider Beine und des rechten Armes
—	66·0	47·0	125	114	119	
—	—	44·0	—	—	—	

Bei meiner Versuchsanordnung zeigten Streichungen einer Extremität, wie vorauszusehen war, bedeutende Beschleunigung des Blutstromes in der entsprechenden Femoralvene, nach deren Aussetzen alsbald Rückkehr zur Norm erfolgt. Im Mesenterialgebiete ist dabei eine Aenderung nicht nachzuweisen, erst nach dem Aussetzen der Massage macht sich in diesem Gebiet eine Beschleunigung geltend, die bei Massage beider Beine noch deutlicher wird. Entsprechend dem bekannten vasomotorischen Antagonismus zwischen Abdominalhöhle und Gehirn, tritt mit letzterer Schwankung gleichzeitig eine Verlangsamung im Jugulargebiete ein. Hiebei ist eine allerdings sehr geringe Steigerung des Blutdruckes zu erkennen. Anders gestalten sich die Verhältnisse bei der Vornahme von Klopfungen (Tapotement) mit der Kante der Hand. Hier zeigt sich eine geringe Blutdrucksenkung mit Vermehrung der Ausflussgeschwindigkeit an der betreffenden Extremität, die auch einige Zeit nach dem Tapotement noch anhält. Gleichzeitig zeigen Mesenterialvene und Jugularvene eine geringe Verlangsamung, die bei ausgedehnterer Massage an der Mesenterialvene bedeutend zunimmt.

Es stimmen diese Ergebnisse recht gut mit den Angaben von *Kleen* überein.

Wir sehen als Effect von Streichungen durch mechanische Entleerung der Venenstämme analoge Wirkungen, wie sie sensiblen Reizungen zukommen. Dahingegen stellen die Klopfungen mehr mechanische Reizungen der Musculatur dar, deren Ausdruck, der bekannte Wulst, die idiomusculäre Contraction ist. Jede solche Contraction geht bekanntlich mit Erweiterung der Muskelgefässe einher und so hat das

Tapotement, ohne die Venenstämme direct zu beeinflussen, eine Beschleunigung zur Folge. Betrifft diese Erweiterung der Muskelgefässe grössere Gebiete, so macht sich dieselbe zunächst als Blutdrucksenkung geltend und entsprechend dem oben erwähnten Antagonismus als Verlangsamung im Körperinnern. Bezüglich des Mesenterialgebietes kommt noch der auch beim Tapotement vorhandene sensible Reiz hinzu, der im Splanchnicusgebiete nach den bekannten Untersuchungen von *Asp*, *Ostroumoff*, *Heidenhain* u. A. Verengerung der Gefässe bei gleichzeitiger Erweiterung der Haut und Muskelgefässe zur Folge hat.

Es ergibt sich demnach, dass die unter dem Namen »Massage« zusammengefassten Handgriffe an den Extremitäten Beschleunigung des Blutstromes, und zwar entweder durch directe mechanische Beeinflussung der Venenstämme (Streichungen, Effleurage) oder aber durch Erweiterung der Muskelgefässe (Klopfungen und Knetungen, Tapotement und Pétrissage) zur Folge haben, wozu sich dann noch der reflectorische Effect der sensiblen Reizungen im Sinne einer Erweiterung der Haut- und Muskelgefässe gesellt, so dass im Allgemeinen Beschleunigung des Blutstromes und Erweiterung der Gefässe, also Herabsetzung des Gefässtonus als Effect der Massage an den Extremitäten zu gelten haben.

b) Bauchmassage.

Bei der schon im Bisherigen wiederholt hervorgehobenen Bedeutung des Splanchnicusgebietes für die Schwankungen des Blutstromes ist es nothwendig, der Bauchmassage eine gesonderte Betrachtung einzuräumen. Auch diesbezüglich besteht keine Uebereinstimmung zwischen den Autoren.

Kleen sah nach Bauchmassage Blutdrucksteigerung, *Symons-Eccles* Sinken des Blutdruckes. *Romanc* fand bei Kaninchen und Hunden Blutdrucksteigerung; beim Menschen plethysmographisch zunächst Vasaconstriction der Fingercapillaren, nach der Massage Vasodilatation der Gefässe und Zunahme des Capillardruckes. *Dolega* sah in der ersten Zeit einer Bauchmassage Blutdrucksteigerung, gegen das Ende und nachher Sinken des Blutdruckes, was er auf anfängliche Constriction der Darmgefässe durch Splanchnicusreizung mit nachfolgender Erschlaffung bezieht. *Edgecombe* und *Bain* beobachteten bei kräftiger Bauchmassage allgemeine Drucksteigerung, die sie auf Vertheilung des im Splanchnicusgebiete angesammelten Blutes in die allgemeine Circulation beziehen.

Ich habe bei den Hunden die Bauchmassage in der üblichen Form circulärer Streichungen und Knetungen von rechts nach

Bauchmassage.

Versuch Nr. III. Versuchsthier Hund von 7·25 *kg*.

Zeit	Blutmenge	Ausflusszeit Vena jugul.	Blutdruck			Bemerkungen
			Maxim.	Minim.	Mittel	
4 Uhr	10	27·2	166	128	147	
—	—	28·4	—	—	—	
4 Uhr 15 Min.						Bauchmassage
—	—	50·0	—	—	—	
						Massage ausgesetzt
—	—	40·0	—	—	—	
—	—	36·4	—	—	—	
—	—	14·6	—	—	—	
4 Uhr 23 Min.	—	—	148	116	132	P. 300
—	—	19·2	—	—	—	
—	—	19·1	—	—	—	
						Kurze Bauchmassage
—	—	22·6	—	—	—	
—	—	22·4	—	—	—	
—	—	23·4	—	—	—	
						sofort nachher
—	—	30·0	—	—	—	
—	—	36·0	—	—	—	
						Pause
—	—	21·0	—	—	—	
4 Uhr 40 Min	—	—	149	119	134	P. 288
—	—	25·0	—	—	—	
						2 Minuten lang intensive Bauchmassage
—	—	47·0	—	—	—	nachher
—	—	40·8	—	—	—	
—	—	33·6	—	—	—	

Bauchmassage.

Versuch Nr. IV. Versuchsthier Hund von 8 *kg*, curarisirt.

Zeit	Ausflusszeit Vena jugul.	Blutdruck			Bemerkungen
		Maxim.	Minim.	Mittel	
					Blutmenge 10 cm^3
5 Uhr 10 Min.	9·6	—	—	—	
—	8·0	160	146	153	
					Bauchmassage 3 Minuten
—	13·4	—	—	—	nachher
—	11·2	—	—	—	
—	10·8	—	—	—	
—	11·0	—	—	—	Bauchmassage 1 Minute
—	11·0	—	—	—	
					Massage ex
—	17·6	—	—	—	
—	13·8	—	—	—	
—	12·8	—	—	—	

links ausgeführt. Das Resultat war in mehreren Versuchen übereinstimmend Folgendes: Während der Bauchmassage ergeben die Ablesungen an der Vena meseraica naturgemäss in Folge des Druckes auf die Gefässe nur recht ungenaue Resultate. Nach Aufhören derselben zeigte sich constant eine ziemlich bedeutende Beschleunigung; im Gegensatze hiezu zeigt die Jugularis in diesem Momente eine sehr deutliche Verlangsamung des Blutstromes. Ich habe dieses letztere, recht auffallende Resultat dann auch bei nicht laparatomirten Thieren controlirt und ebenfalls bestätigt gefunden. Es stellt sich also hier ein gewisser Antagonismus zwischen dem Mesenterialgebiete und den Gehirngefässen hervor, analog, wie er bei sensibler Reizung, Dyspnoe etc. bekannt ist.

Mit Rücksicht darauf, dass die gleichzeitigen Blutdruckschwankungen nur gering sind, werden wir diese Erscheinung, analog den oben erwähnten Ausführungen *Dolega's*, so zu deuten haben, dass durch die Bauchmassage nach anfänglicher Verengerung der Bauchgefässe eine nachträgliche Erschlaffung herbeigeführt wird. Ob die entgegengesetzten Veränderungen des Blutstromes in den Gehirngefässen auf rein mechanischem Wege, das heisst, durch Ansammlung des Blutes im Pfortaderkreislauf oder durch eine reflectorische Beeinflussung der Gehirngefässe zu erklären sind, ist mit Sicherheit nicht zu entscheiden; ebensowenig, wie die Frage, ob die Verengerung und nachfolgende Erweiterung der Mesenterialgefässe auf einer directen Beeinflussung der Gefässe oder des Splanchnicus beruht, was, wie oben erwähnt, *Dolega* annimmt. Eine directe Beeinflussung der Gefässe durch die Bauchdecke hindurch erscheint ja allerdings unwahrscheinlich; eine Entscheidung über diese Fragen könnte jedoch nur eine Massage bei Thieren nach Splanchnicusdurchschneidung bringen, es stellt jedoch diese letztere Operation namentlich mit gleichzeitiger Defibrinirung einen so schweren Eingriff vor, dass ich derartige Versuche anzustellen vorläufig nicht in der Lage war. Vorderhand wird es genügen, festzustellen, dass der nachhaltigste Effect der Bauchmassage eine Beschleunigung des Blutstromes und Herabsetzung des Gefässtonus im Mesenterialgebiete ist, bei gleichzeitiger Circulationsverlangsamung im Gehirne.

c) Passive Bewegungen der Extremitäten.

Ueber den Effect activer Bewegungen ist natürlich bei meiner Versuchsanordnung nichts zu erfahren. Indessen liegt schon eine genügende Zahl von Untersuchungen vor, welche eine Beschleunigung



des Blutstromes und Herabsetzung des Gefässtonus im arbeitenden Muskel beweisen (*Ludwig* und *Sadler* u. A.). Hingegen erschien es möglich, die Einwirkung passiver Bewegungen der Extremitäten zu untersuchen. An den Extremitäten ergab sich analog den diesbezüglichen Angaben *Braune's,* dass Streckung derselben Beschleunigung in der Femoralvene zur Folge hat. Für die übrigen Organe sei hier nur hervorgehoben, dass kräftige passive Bewegungen beider Beine auch eine Beschleunigung der Circulation im Gehirn bewirkt, wie dies Versuch V zeigt.

Passive Bewegungen der Beine.

Versuch Nr. V. Versuchsthier Hund von 12·35 *kg.*

Zeit	Blutmenge	Ausflusszeit Venen				Blutdruck Mittel	Bemerkungen
		Femor. dextra	Femor. sinistr.	Jugul.	Meser.		
3 Uhr 40 Min.	10	29·0	11·8	—	43·0	157	
							Passive Bewegungen des rechten Beines, Beugung u. Streckung
—	—	22·0	13·0	—	—	—	
—	—	19·0	—	—	—	—	
							2 Minuten Pause
—	—	29·0	21·8	—	—	—	
—	—	—	—	22·0	41·0	—	Passive Bewegungen beider Beine
—	—	—	—	22·0	42·0	—	
							Passive Bewegungen beider Beine
4 Uhr	—	—	—	—	—	—	Neuerliche passive Bewegungen
—	—	—	—	8·6	36·0	145	
—	—	—	—	8·8	—	—	
—	—	—	—	—	36·4	—	
—	—	—	—	8·4	35·6	—	
4 Uhr 15 Min.	—	—	—	—	—	—	Passive Bewegungen aufgehört
—	—	30·4	13·0	11·8	40·4	151	
—	—	—	13·4	14·2	38·0	—	
—	—	—	—	14·8	—	—	
4 Uhr 33 Min.	—	—	—	—	—	—	Neuerliche passive Bewegungen beider Beine
—	—	—	—	10·0	43·4	—	
—	—	—	—	10·2	—	—	
—	—	—	—	10·2	—	—	
							ausgesetzt
—	—	—	—	12·4	—	—	
—	—	—	—	11·4	—	—	
—	—	—	—	14·2	—	—	



III. Thermische Einwirkungen.

Die alltägliche Beobachtung lehrt, dass der erste Effect einer Kälteeinwirkung Erblassen, der einer Wärmeeinwirkung Rötherwerden der Haut ist und insoweit besteht auch eine Einigkeit in den Ansichten, dass die Kälte zunächst eine Verengerung der Gefässe mit Zunahme ihres Tonus und Abnahme des Blutstromes in dem betreffenden Organe bewirke, die Wärme aber eine Erweiterung der Gefässe mit Abnahme ihres Tonus. Weiter aber reicht die Uebereinstimmung nicht, denn schon bei der Erklärung der weiteren Folgen eines Kältereizes gehen die Ansichten diametral auseinander, wie die weiteren Auseinandersetzungen zeigen werden.

a) Kälteeinwirkungen.

Ein jeder vorübergehender Kältereiz der Haut hat nach anfänglichem Erblassen eine Röthung derselben zur Folge, und dieser Punkt ist es, über dessen Erklärung die Ansichten auseinandergehen. Die anfängliche Contraction der Gefässe durch die Kälte bei localer Application ist theils durch directe Inspection an der Schwimmhaut des Frosches *(Hastings)*, an Fledermausflügeln, am Kaninchenohr, ferner auch am Mesenterium und den Pialgefässen *(Schüller)* festgestellt.

Kälteeinwirkung.

Versuch Nr. VI. Versuchsthier Hund von 5·92 *kg*.

Zeit	Ausflusszeit Vena femoral. dextra	Blutdruck			Bemerkungen
		Maxim.	Minim.	Mittel	
4 Uhr	19·2	152	120	136	Blutmenge 10 cm^3
—	18·0	—	—	—	
—	19·0	—	—	—	
4 Uhr 10 Min.	—	—	—	—	Einpackung des rechten Beines in Schnee
—	22·4	—	—	—	
—	34·6	—	—	—	
4 Uhr 35 Min.	33·4	—	—	—	
—	35·6	—	—	—	
4 Uhr 55 Min.	38·2	—	—	—	
—	41·8	—	—	—	
5 Uhr 25 Min.	32·0	—	—	—	
—	31·2	—	—	—	
5 Uhr 35 Min.	—	—	—	—	Rechter Ischiadicus durchschnitten
—	22·0	—	—	—	
—	30·6	—	—	—	
—	34·2	—	—	—	



Kälteeinwirkung.

Versuch Nr. VII. Versuchsthier Hund von circa 11 *kg*.

Zeit	Blutmenge	Venen				Blutdruck			Bemerkungen
		Femor. dextra	Femor. sinistr.	Meser.	Jugul.	Maxim.	Minim.	Mittel	
2 Uhr 48 Min.	10	20·4	29·6	—	—	—	—	—	
—	—	21·2	27·4	—	—	—	—	—	
—	5	—	—	22·2	27·6	—	—	—	
—	—	—	—	21·2	27·4	114	104	109	
2 Uhr 57 Min.	—	—	—	—	—	—	—	—	Einpackung des rechten Beines in Schnee
3 Uhr	—	25·4	—	—	—	—	—	—	
—	—	24·4	—	—	—	—	—	—	
3 Uhr 2 Min.	—	26·2	—	—	—	—	—	—	
3 Uhr 7 Min.	—	29·2	—	—	—	—	—	—	
3 Uhr 8 Min.	—	40·0	—	—	—	—	—	—	
3 Uhr 12 Min.	—	—	34·4	24·0	—	—	—	—	
—	—	—	36·8	24·0	—	—	—	—	
—	—	41·6	—	—	—	104	84	94	
3 Uhr 19 Min.	—	45·2	58·6	—	—	—	—	—	
—	—	45·4	59·0	—	—	—	—	—	
—	—	—	55·5	21·0	41·0	—	—	—	
—	—	—	—	20·4	41·6	—	—	—	
3 Uhr 37 Min.	—	—	—	—	—	—	—	—	Schneeeinpackung des Abdomens
3 Uhr 50 Min.	—	—	—	69·9	—	—	—	—	
—	—	30·8	—	—	45·8	—	—	—	
—	—	29·6	—	—	49·8	98	88	93	
4 Uhr 14 Min.	—	34·6	46·0	23·0	—	—	—	—	
—	—	34·6	46·8	29·0	—	—	—	—	
—	—	—	—	27·2	4·90	109	77	93	Rectaltemperatur 33°
4 Uhr 41 Min.	—	40·2	—	36·8	—	—	—	—	
—	—	42·4	—	38·2	—	—	—	—	
5 Uhr	—	—	—	—	—	80	60	70	Temperatur 36° Rechter Ischiadicus durchschnitten
—	—	46·0	—	—	—	—	—	—	
—	—	40·0	—	—	—	—	—	—	
5 Uhr 10 Min.	—	44·0	—	—	—	85	78	80	

worden, sowie mittels künstlicher Durchströmungen *(Lewaschew, Piotrowski, Lui, Wertheimer)* und auch die Ergebnisse der plethysmographischen Untersuchung gestatten analoge Deutungen. Alle diese Untersuchungen ergeben demnach, dass die erste Folge einer Kältewirkung eine Steigerung des Gefässtonus ist. Ueber die Strömungsgeschwindigkeit und die Menge des durchströmenden Blutes ist jedoch nur wenig bekannt. Jene Autoren, welche die Gefässe z. B. am Froschmesenterium direct unter dem Mikroskope beobachteten, geben an, dass

die Strömungsgeschwindigkeit im contrahirten Gefässe wuchs, die Menge des durchströmenden Blutes dagegen sank.

In meinen Versuchen ergab sich, dass Schneeeinpackung des Beines eine stets deutliche Verlangsamung der ausströmenden Blutmenge zur Folge hatte, wie dies z. B. die Versuche Nr. VI und VII zeigen. Im Mesenterialgebiet ergibt sich zunächst ein Gleichbleiben der Ausflussgeschwindigkeit, was bei dem sinkenden Blutdruck für eine Gefässerweiterung, also Abnahme des Tonus spricht. Dahingegen zeigt die Jugularis Abnahme der ausströmenden Blutmenge. Schneeeinpackung des Abdomens, also Abkühlung der Bauchhaut, hat zunächst eine enorme Verlangsamung im Mesenterialgebiete zur Folge, die jedoch dann bei der zunehmenden Abkühlung so umfangreicher Partien der Oberfläche wieder einer relativen Beschleunigung Platz macht.

Nach kurzdauernder Einwirkung starker Kaltreize oder länger dauernder Application nicht zu starker Reize tritt an den Venen des betreffenden Gebietes eine Beschleunigung der Circulation auf, das Analogon der in der praktischen Hydrotherapie eine so bedeutende Rolle spielenden »Reaction«. Die Deutung, welche dieses Phänomen dort erfährt — Erweiterung der Gefässe mit Erhaltung ihres Tonus — erscheint keineswegs einwandsfrei, doch sei hierauf erst, wegen des Zusammenhanges mit diesen Erscheinungen, nach Besprechung der Folgen des Warmreizes eingegangen.

b) Wärmeeinwirkungen.

Application von Wärme, die durch Bedecken der Extremitäten mit nicht zu heissen Thermophoren vorgenommen wurde, ergab eine bedeutende Beschleunigung des Blutstromes in der betreffenden Extremität. Eine deutliche Beeinflussung des Mesenterial- oder Jugulargebietes war hiebei nicht zu constatiren. Application von Wärme auf beide Extremitäten und den Bauch führte zu Beschleunigung des Blutstromes in der Mesenterialvene, später auch im Jugulargebiete. Application eines Thermophors am Schädel hatte lange Zeit keine Vermehrung der aus der Jugularis externa fliessenden Blutmenge zur Folge, was mit als ein Beweis angesehen werden kann für die Richtigkeit der Annahme, dass dieses Gefäss beim Hund nicht so sehr aus Haut und Muskelgefässen stammendes, als vom Gehirn kommendes Blut führt. Application sehr heisser Thermophore hat zunächst Verlangsamung der Circulation zur Folge, die aber bald einer Beschleunigung Platz macht. Es steht diese Beobachtung in Analogie mit den Beobachtungen von *Gärtner* am Froschmesenterium und denen

von *Baelz* bei den in Japan gebräuchlichen heissen Bädern (über 40° C.).

Wärmeeinwirkung.

Versuch Nr. VIII. Versuchsthier Hund von 8·3 *kg*, 5mal defibrinirt.

Zeit	Blutmenge	Venen Femoralis dextra	Venen Femoralis sinistra	Bemerkungen
—	10	40·0	52·0	
—	—	41·1	50·0	Rechtes Bein erwärmt
5 Uhr 47 Min.	—	—	—	(Thermophore)
—	—	33·0	—	
5 Uhr 50 Min.	—	27·6	—	
5 Uhr 52 Min.	—	28·6	—	
				Wärme weg
5 Uhr 53 Min.	—	27·0	48·0	
5 Uhr 56 Min.	—	32·2	46·0	
6 Uhr 01 Min.	—	37·6	—	
—	—	—	56·0	
—	—	—	59·0	
6 Uhr 06 Min.	—	—	—	Linkes Bein erwärmt
6 Uhr 07 Min.	—	38·6	—	
6 Uhr 09 Min.	—	—	52·0	
6 Uhr 11 Min.	—	—	40·0	
6 Uhr 14 Min.	—	—	36·6	
6 Uhr 15 Min.	—	—	35·6	
6 Uhr 16 Min.	—	—	36·0	
6 Uhr 18 Min.	—	44·0	—	
6 Uhr 20 Min.	—	—	30·6	
6 Uhr 21 Min.	—	—	30·4	
				Wärme weg
6 Uhr 23 Min.	—	46·0	—	
6 Uhr 30 Min.	—	—	50·0	
6 Uhr 31 Min.	—	50·0	—	
6 Uhr 33 Min.	—	—	59·0	
—	—	—	61·0	

Der in meinen Versuchen constant erhobene Befund einer Steigerung der ausströmenden Blutmenge bei Application von warmen, nicht zu heissen, Reizen bietet ein gewisses theoretisches Interesse dar. Er steht nämlich im Gegensatze zu den in der modernen Hydrotherapie geltenden, vorwiegend auf die grundlegenden Untersuchungen von *W. Winternitz* aufgebauten Anschauungen. Für *Winternitz* und seine Schüler ist nämlich die Gefässerweiterung durch Wärmeapplication »eine passive Hyperämie mit Verlangsamung der localen Blutbewegung«. (Siehe z. B. *Buxbaum,* Lehrbuch der Hydrotherapie. 1900, S. 21.) Diese Anschauung ist, wie es scheint, aus dem Bestreben entstanden, der in der praktischen Hydrotherapie eine so grosse Rolle spielenden



Gefässerweiterung nach starken oder bei mittleren Kaltreizen — der Reaction — auch in physiologischer Beziehung eine möglichst gesonderte Stellung zuzuweisen. *Winternitz* hat vorwiegend auf Grund von Sphygmogrammen, die an der Radialis nach kaltem Bade und nach einem Dampfbade aufgenommen sind und in ersterem Falle eine Abnahme des Dikrotismus und ein stärkeres Hervortreten der Elasticitätsschwankungen, im zweiten Falle das umgekehrte Verhalten aufwiesen, den Schluss gezogen, dass die in beiden Fällen an der Haut zu beobachtende Gefässerweiterung im Wesen vollkommen verschieden sei, indem es sich bei niedrigen Temperaturen um einen activen Vorgang mit Erhaltung einer hohen Wandspannung, also Beibehaltung oder Steigerung des Tonus, bei hohen Temperaturen um eine passive Erweiterung mit Verlust des Tonus »eine Stauungshyperämie« handelt. Abgesehen von der Bedenklichkeit der Verwendung des Wortes Stauungshyperämie für einen Zustand, bei welchem der Abfluss nicht gehemmt ist, also im gewöhnlichen Sinne eine Stauung nicht vorhanden ist, hat der erste Theil dieser Lehre, die Annahme einer Tonuserhöhung oder Tonuserhaltung bei Gefässerweiterung, bereits durch *Matthes,* dem sich auch *Goldscheider* anschloss, eine, wie ich glaube, mit Recht ablehnende Kritik erfahren, im Hinblick darauf, dass dieselbe erstens unseren mechanischen Vorstellungen zuwiderläuft, zweitens aber die an der Radialis aufgenommenen Pulscurven, wofern man schon ihre Deutung als einwandsfrei anerkennen will, doch nur beweisen, dass die grossen Gefässstämme bei der secundären Erweiterung nach Kälte noch verengt sind, während die früher gleichfalls verengten kleinsten Gefässe an der Oberfläche sich bereits erweitert haben. Mir scheinen auch noch andere Momente gegen diese gezwungene Annahme einer Gefässerweiterung mit Beibehaltung des Tonus zu sprechen. Das Verhalten der Gefässe bei Anwendung nicht zu starker Kaltreize steht in auffallender Analogie mit dem, was wir bei Reizung gemischter vasomotorischer Nerven mit nicht zu schwachen faradischen Strömen sehen. Hier wie dort tritt zunächst Stromverlangsamung, nach Aufhören des Reizes deutliche Strombeschleunigung ein, und die Kälteapplication, wenn sie nicht excessiv ist oder weiter gesteigert wird, ist ja auch nur ein vorübergehender Reiz, dessen, auf der Verschiedenheit von der Temperatur, für welche die Haut eingestellt ist, beruhende Wirkung in dem Masse abnimmt, als durch die Abkühlung der Haut einestheils diese Differenz vermindert wird, anderntheils der Reiz selbst, wie beim kühlen Umschlage durch Wärmeabgabe abgeschwächt wird. Sobald aber der Reiz nicht mehr so different wirkt, tritt ebenso wie nach faradischer Reizung eine Strombeschleunigung ein. Das Ver-

halten ist also ein ganz analoges, wie bei der faradischen Reizung, und ebenso wie dort die Verlangsamung mit Tonuszunahme, die spätere Beschleunigung mit Tonusabnahme einhergeht, ist auch für die Erweiterung nach Kältereizen kein Grund für die unseren Vorstellungen so fremde Annahme eines erhöhten Tonus bei gleichzeitiger Erweiterung vorhanden.

Inwieferne bei dieser Erweiterung active Dilatation oder nur Nachlass des constrictorischen Tonus mit im Spiele ist, erscheint für beide Fälle bis jetzt nicht entscheidbar und wenngleich Manches für das Erstere spricht, so liegt doch keinerlei Grund vor, hiebei eine Tonusabnahme abzulehnen. Es erscheint demnach der erste Theil der *Winternitz*'schen Theorie, wonach die Erweiterung nach Kälteeinwirkung mit erhaltenem oder erhöhtem Gefässtonus einhergeht, kaum annehmbar.

Was nun den zweiten Theil derselben betrifft, wonach sich von dieser Erweiterung nach Kaltreizen diejenige, welche durch Wärmeapplication bedingt wird, dadurch unterscheiden soll, dass bei letzterer eine Verlangsamung des localen Blutstromes eintritt, eine Anschauung, die *Matthes* auch aprioristisch als unwahrscheinlich bezeichnet hat, so widersprechen derselben meine Versuchsresultate. Wohl gestatten dieselben keine Differenzirung zwischen Haut- und Muskelgefässen, für die Gesammtblutmenge der Extremitäten, worauf es ja vor Allem ankommt, ergeben sie jedenfalls bei der Wärmeeinwirkung eine Beschleunigung der Circulation. Dieses Resultat stimmt auch mit der Erfahrungsthatsache, dass Wärmeapplication den Blutdruck keineswegs in stärkerem Masse herabsetzt (*Tschlenoff* u. A.), so dass also die Vis a tergo gleich bleibt und demnach locale Gefässerweiterung mit Circulationsbeschleunigung einhergehen muss. Es ergibt sich also. dass sowohl die Gefässerweiterung bei Kälte als die bei Wärmeapplication mit einer Beschleunigung des localen Blutstromes einhergeht und es erhebt sich dann die Frage, worauf denn die in der hydrotherapeutischen Praxis so augenfällige Differenz in der Wirkung dieser entgegengesetzten Applicationen auf den Gesammtorganismus und die local beeinflussten Theile beruht. Abgesehen von der verschiedenartigen nervösen Erregung, wird wohl die Hauptsache darin zu suchen sein, dass der Erweiterung nach Kältereiz eine plötzliche Verengerung der Hautgefässe und damit eine Verdrängung des Blutes in die centralen Theile des Organismus vorausgegangen ist, wodurch einestheils eine bedeutende Circulationsbeschleunigung in den inneren Organen herbeigeführt wurde, anderntheils das jetzt bei der Erweiterung die Haut reichlicher durchströmende Blut in erhöhtem Masse mit jenen Stoffen, deren Uebertragung dasselbe aus ihren Be-

reitungsstätten, den inneren Organen, an die Peripherie besorgt, versehen ist; bei der Wärmeapplication hingegen fehlt diese vorausgehende Beeinflussung der inneren Organe und Veränderung der Blutmischung, die Gesammtcirculation wird nur im Sinne einer Ableitung, nach der Peripherie, aber ohne stärkere Durchströmung der inneren Organe beeinflusst.

Diese Auffassung scheint die Differenz zwischen den Wirkungen der beiden Temperaturqualitäten ausreichend zu erklären, sie ist mit den Thatsachen wohl vereinbar und zwingt uns nicht, für diese Phänomene unseren pathologischen Anschauungen so fremde Momente, wie eine »Stauungshyperämie« mit Circulationsverlangsamung durch Gefässerschlaffung heranzuziehen. Sowohl die Gefässerweiterung nach Kälte, als auch die nach Wärme sind active Hyperämien, d. h. sie kommen durch Erweiterung der arteriellen Gefässe zustande und gehen einher mit Circulationsbeschleunigung.

c) Ueber den Angriffspunkt thermischer Reize.

Bezüglich der Frage, ob die thermischen Reize auf eine directe Erregung der Gefässmuskeln oder auf vasomotorische Reflexe zu beziehen sind, liegen verschiedene, jedoch zum Theil widersprechende Angaben vor, indem einestheils an herausgeschnittenen Gefässen Verengerung beim Erwärmen, Erweiterung beim Abkühlen *(Roy, Piotrowski)*, bei Durchströmungsversuchen das Umgekehrte beobachtet wurde *(Lewaschew, Lui)*. Auch *Goltz* und *Ewald* sahen beim »Hund mit verkürztem Rückenmark« ebenso, wie nach Ischiadicusdurchschneidung die Verengerung durch Kälte, sowie die Erweiterung nach Warmreizen prompt eintreten. Versuche, die ich mittels Durchschneidung und Reizung des Ischiadicus im Stadium der Einwirkung von Kälte und Wärme oder mit Application derartiger Reize an Extremitäten mit einige Zeit vorher durchschnittenem Ischiadicus anstellte, ergaben, kurz zusammengefasst, Folgendes: Die am normalen Thier nach Ischiadicusdurchschneidung regelmässig auftretende Vermehrung der Ausflussgeschwindigkeit bleibt bei intensiven Reizen beider Qualitäten aus (siehe Versuch Nr. VII, 5 Uhr). Dies ist für durch intensive Wärmereize maximal erweiterte Gefässe leicht verständlich; bei der Kälteapplication beweist es, da, wie gleichzeitige Muskelcontractionen lehren, eine Lähmung der Nerven auszuschliessen ist, dass die Steigerung des Gefässtonus durch die Kälte direct an der Gefässmusculatur ansetzt und gegenüber den Einflüssen des Nervenapparates überwiegt. Ein gleichsinniges Resultat ergab die Reizung des peripheren Ischiadicusstumpfes mit dem faradischen Strom, die selbst



bei starker Stromintensität, an der erwärmten Extremität, wofern diese Erwärmung ausgiebig war, fast keine Verlangsamung des Blutstromes zur Folge hatte. Auch an Extremitäten, deren Vasomotoren durch vorher vorgenommene Durchschneidung gelähmt sind, treten die Einwirkungen differenter Temperaturen deutlich zu Tage, nur ist die durch Wärmeeinwirkung zu erzielende Beschleunigung viel geringer, da die Gefässe in Folge des Wegfalles des constrictorischen Tonus an und für sich stärker erweitert sind.

Diese Versuche zeigen in Uebereinstimmung mit manchen der oben angeführten, dass die thermischen Einwirkungen bei entsprechender Stärke auf die Gefässwände derart einwirken, dass die sonst so mächtigen nervösen Einflüsse fast ganz abgeschwächt werden, was jedenfalls für ein directes Angreifen der thermischen Reize an der Gefässwand spricht. Inwieweit dies jedoch im intacten Organismus der Fall ist, d. h. ob da mehr die directe Einwirkung oder nervöse Einflüsse den Ausschlag geben, darüber sind nur Vermuthungen möglich.

Die vorliegenden Untersuchungen, die keineswegs als abgeschlossen gelten können, zeigen, in wie hohem Grade mechanische und thermische Einwirkungen den Blutstrom zu beeinflussen im Stande sind. Sie beweisen die Bedeutung, welche einer genaueren Untersuchung der verschiedenen Gefässterritorien in dieser Beziehung zukommt, und geben der Hoffnung Raum, auf diesem Wege zu einer besseren Einsicht in ein Gebiet zu gelangen, auf welchem gegenwärtig noch vielfach Unklarheit und nicht allzufest begründete Schlagworte herrschen.

*

Die vorstehend mitgetheilten Experimente sind im deutschen pharmakologischen Institute ausgeführt worden, dessen Vorstand Herrn Professor *J. Pohl* ich für sein freundliches Entgegenkommen auch neuerlich zu bestem Danke verpflichtet bin.

Literaturverzeichniss.

S. Amitin, Zeitschrift für Biologie. 1894, Bd. XXXV, S. 13.

Baelz, Das heisse Bad in physiologischer und therapeutischer Hinsicht. Verhandlungen des XII. Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1893.

Bier, Die Entstehung des Collateralkreislaufs. Virchow's Archiv. 1897, Bd. CXLVII, S. 271.

Bum, Handbuch der Massage. Wien 1901.

Dolega, Die physiologische Grundlage der Massage und Mechanotherapie mit Hinblick auf die therapeutische Verwendung in der inneren Medicin. Ziemssen's Archiv. 1899, Bd. LXIV, S. 288.



Edgecombe and *Bain*, An abstract of observations on the effect of baths, massage and excercise on the blood pressure. Journal of physiology. 1899, Vol. XXIV, pag. 48.

v. Golz und *Ewald*, Der Hund mit verkürztem Rückenmark. Pflüger's Archiv. 1896, S. 362.

Goldscheider, Physiologisches über Thermotherapie. Handbuch der physikalischen Therapie. Bd. I, 1, S. 512.

Gärtner, Ueber die Contraction der Blutgefässe unter dem Einfluss erhöhter Temperatur. Medicinische Jahrbücher der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien. 1884.

Hamel, Zeitschrift für Biologie. 1889, Bd. XXV.

Hosebroek, Die Erschütterungen in der schwedischen Heilgymnastik in physiologischer und therapeutischer Beziehung. Hamburg 1890.

Hough and *Ballantyne*, cit. nach Hermann's Jahresbericht. 1900, S. 62.

Kellgren et *Colombo*, Du rôle que jouent les lymphatiques et les vernes dans l'absorption des exsudations. Comptes rendus de la Société de biologie. 1895, Nr. 21.

Kleen, Ueber den Einfluss mechanischer Muskel- und Hautreizung auf den arteriellen Blutdruck beim Kaninchen. Nord. med. Archiv. 1888, S. 49. Citirt nach desselben: Handbuch der Massage. Leipzig 1895.

Lander-Brunton and *Tunnicliffe*, On the effects of kneading of muscles upon the circulation local and general. Journal of physiology. Vol. XVII, pag. 364.

Lewaschew, Versuche über die Innervation der Hautgefässe. Pflüger's Archiv. 1881, Bd. XXVI, S. 60.

Le Marinel, De l'action du massage sur la secretion urinaire. Annales de méd. et de chirurgie. Bruxelles 1890.

Matthes, Lehrbuch der klinischen Hydrotherapie. Jena 1900, S. 12—33.

v. Mosengail, Ueber Massage, deren Technik, Wirkung etc. Archiv für klinische Chirurgie. 1876, Bd. XIX, S. 428.

F. Pick, Ueber Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefässweite ändernde Mittel. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XLII.

Piotrowski, Pflüger's Archiv. 1894.

Romanc, Du massage abdominal. Revue des sciences médicales. 1895.

Roy, Journal of physiology. 1880, Vol. 3.

Schüller, Experimentelle Studien über die Veränderungen der Hirngefässe. Ziemssen's Archiv. 1874, S. 574.

Symons-Eccles, The internal and external temperature of the human bodyes modified by muscle-kneading with sphygmographic and sphygmomanometric records. British med. Journ. 1888, Vol. XI.

Tschlenoff, Ueber die Beeinflussung des Blutdruckes durch hydriatische Proceduren. Zeitschrift für diätetische und physikalische Therapie. 1898, Bd. I, S. 250.

Winternitz, Die Hydrotherapie auf physiologischer und klinischer Grundlage. Wien, 2. Auflage.

Winternitz, Einleitung und physiologische Grundlagen der Hydrotherapie. Handbuch der physikalischen Therapie. Bd. I, S. 436.

Zabludowsky, Die Bedeutung der Massage in der Chirurgie und deren physiologische Grundlagen. Archiv für klinische Chirurgie. 1883, Bd. XXIX, S. 653.



(Aus der III. medicinischen Universitätsklinik des Hofrathes v. Schrötter in Wien.)

Ueber die Ursache der Peptonbildung im leukämischen Blute.

Von

Dr. Franz Erben.

Schon der erste Forscher, der sich mit dem Chemismus des leukämischen Blutes beschäftigte, *Scherer*[1]), fand im Leichenblute eines Falles von Leukämie mit grossem Milztumor neben Leim oder leimähnlicher, gelatinirender Substanz, die allerdings von neueren Autoren *(Ludwig)* nicht konnte wiedergefunden werden, eine zweite »zwischen Leim und Eiweiss stehende Substanz«, wahrscheinlich dieselbe, die später (1881) mein hochverehrter Lehrer, Herr Hofrath *Ernst Ludwig*[2]), im Leichenblute von fünf Leukämikern wiederfand und als Pepton erkannte.*)

Im selben Jahre noch fanden *Bockendahl* und *Landwehr*[3]) in dem in die Bauchhöhle ergossenen Blute eines Leukämikers Pepton, ein Versuch, der mir deshalb nicht einwandsfrei scheint, weil ja auch postmortal aus dem Magendarmtract Verdauungsproducte in die Peritonealhöhle diffundirt sein konnten. Doch war auch im Knochenmark Pepton (durch Alkoholfällung) nachzuweisen, während es in der Pericardialflüssigkeit fehlte, so dass bereits diese Autoren darauf hinwiesen, dass auch bei Leukämie das Pepton an die Zellen gebunden sei, dasselbe Verhältniss also, welches *Hofmeister*[4]) für den Eiter annahm, dessen zellreicher, durch Absetzenlassen oder Filtriren gewonnener Rückstand zwei- bis siebenmal soviel Pepton enthielt als das zellarme Eiterserum.

*) *Ludwig* enteiweisste das Blut durch Kochen nach schwachem Ansäuern mit Essigsäure und ausreichendem Zusatze von Kochsalz. War das Filtrat nicht eiweissfrei (mit Essigsäure und Ferrocyankalium geprüft), wurden die letzten Eiweissreste nach *Hofmeister* (Kochen mit essigsaurem Eisenoxyd) oder *Schmidt-Mühlheim* (Füllen mit Phosphorwolframsäure) entfernt; das eiweissfreie Filtrat gab Biuretreaction.

v. Jaksch[5]) fand im Leichenblute einer lienal lymphatischen Leukämie nach *Hofmeister's* Methode viel Pepton, und ebenso in einem Falle von Leukämie, welche sich aus einer Pseudoleukämie entwickelt hatte. Im Blute sowie in den Lymphdrüsen einer typischen Pseudoleukämie konnte er Pepton nicht auffinden.

Devoto[6]) suchte vergeblich nach seiner Methode*) im Venaesectionsblute eines Leukämikers nach uncoagulablen Eiweisskörpern.

In einer zweiten Arbeit *v. Jaksch's*[7]) untersuchte der Autor zwei Fälle von lienaler Leukämie. Im Leichenblute des einen war nach der Methode von *Hofmeister* und *Devoto* Pepton, nach dem Faulen des Blutes dasselbe in sehr reichlicher Menge zu finden. Das Venaesectionsblut des zweiten Falles enthielt Pepton.

Im selben Aufsatze theilt *v. Jaksch* eine Beobachtung *Wagner's* mit, der im lebenden leukämischen Blute in einem Falle kein Pepton, im faulenden Blute bei verschiedenen Krankheiten auch kein Pepton, im faulenden Leukämieblute hingegen solches nachweisen konnte.

Da *Wagner's* Patient wenig eosinophile Zellen im Blute und kein Pepton hatte, *v. Jaksch's* zweiter Patient aber viele eosinophile Zellen und Pepton, so bringt Letzterer diese beiden Befunde insofern in Connex, als er die eosinophilen Zellen als Peptonträger ansieht.

Matthes[8]) fand nach einer neuen Methode**) in zwei Fällen lienaler Leukämie zwar kein Pepton, hingegen eine Albumose, welche nach den Reactionen als Deuteroalbumose sich erwies.

Limbeck[9]) konnte im lebenden Blute einen uncoagulablen Eiweisskörper nicht finden, im selben Blute nach zwölfstündigem Stehen bei Zimmertemperatur hingegen eine Albumose, die der von *Matthes* gefundenen identisch war.

Alle diese Fälle waren lienale Leukämien.

Bei Lymphämie hat zuerst *Straus*[10]) uncoagulable Eiweisskörper mit negativem Erfolge nachzuweisen versucht.

Ich habe[11]) dann Venaesectionsblut einer lymphatischen Leukämie sowohl frisch als auch nach 48stündigem Stehen bei 30° C. unter Wahrung der Sterilität auf Pepton untersucht und in beiden Fällen eine vollkommen negative Biuretraction erhalten.

Es bezieht sich also das Vorkommen von uncoagulablen Eiweisskörpern blos auf die als lienal-myelogen bezeichnete Form der

*) Zeitschrift für physiologische Chemie. 1891, Bd. XV, S. 465, wo der Autor ausdrücklich hervorhebt, dass seine Methode Hämoglobin nicht vollständig fälle.

**) Coagulation des durch Sättigen mit Ammonsulfat entstandenen Niederschlages durch monatelanges Verweilen unter absolutem Alkohol.



Leukämie, während das lymphämische Blut auch nach längerem Stehen bei erhöhter Temperatur peptonfrei bleibt, was mit der oben angeführten, von *v. Jaksch* gefundenen Thatsache, dass in pseudoleukämischen Lymphdrüsen Pepton nicht nachzuweisen ist, in Einklang steht.

Auffallend ist, dass der Peptonnachweis im lebenden Blute von lienaler Leukämie öfter missglückt ist (die Fälle von *Devoto, Wagner* und *v. Limbeck),* während im Leichenblute (5 Fälle von *E. Ludwig,* 4 Fälle von *v. Jaksch),* respective im Venaesectionsblute nach längerem Stehen *(v. Limbeck),* immer zum Theil in sehr reichlicher Menge uncoagulable Eiweisskörper, die Eiweissverdauungsproducten nahestehen, gefunden wurden.

Angesichts dieser Verhältnisse schien es berechtigt, daran zu denken, dass die Ursache der Bildung solcher Eiweisskörper postmortal fortwirke, respective erst postmortal zu einer deutlichen Wirkung komme.

Es waren daher zwei Vorstellungen möglich:

1. dass im Blute diese Eiweisskörper präformirt in einer so lockeren Bindung vorhanden seien, dass sie durch das einfache Absterben des Blutes frei werden, oder

2. dass sie aus den vorhandenen Eiweisskörpern erst gebildet werden, und dann voraussichtlich auf demselben Wege, wie sonst im Organismus, nämlich durch die Wirkung eines eiweissspaltenden Fermentes.

Um das zu entscheiden, war es zuerst nothwendig, auf dem schon von *Limbeck* angedeuteten Wege, aber unter Wahrung der Sterilität, zu untersuchen, ob im leukämischen Blute wirklich nach längerem Stehen, am besten bei der optimalen Temperatur für die Verdauung, nämlich 37°C., Pepton sich bildet oder etwa vorhandenes sich vermehrt. Dieser Frage galt der erste Versuch, welcher daher in der Weise angestellt wurde, dass aseptisch aufgefangenes Venaesectionsblut auf uncoagulable Eiweisskörper untersucht wurde und eine zweite Portion desselben Blutes nach dreitägigem Stehen im Brutkasten.

Der Patient, von dem das zu den folgenden Versuchen verwendete Blut stammte, ist 31 Jahre alt, Bäcker.

Anamnese vom 12. März 1901. Eltern und Geschwister leben und sind gesund. Patient hatte mit sieben Jahren Masern, vor zwei Jahren eine linksseitige Rippenfell- und Lungenentzündung. Bis vor einem halben Jahre fühlte er sich vollkommen wohl, damals bemerkte er eine Geschwulst im Bauche, die jetzt seit etwa 40 Tagen rascher wächst. Seit acht Tagen hat er Schmerzen in der linken Bauchseite. Seit einem halben



Jahre Athembeschwerden, seit fünf Wochen öfters Nasenbluten, vor acht Jahren ein Ulcus durum, hernach ein Exanthem, ein Jahr darauf Papeln ad anum, seither keine Erscheinungen von Lues. Mässiger Potus.

Status praesens. Patient ist mittelgross, von gracilem Knochenbau, schwacher Musculatur und geringem Panniculus adiposus. Seine Gesichtsfarbe ist blass, fahlgelb, die sichtbaren Schleimhäute sehr blass. Kein Fieber, Haut ödematös von den Knöcheln bis zu den Knien. Arteria radialis gerade, dickwandig, gut gefüllt, Spannung subnormal, Pulsfrequenz 84, Hals kurz, mit stark gefüllten Venen. Thorax kurz, mässig breit, flach, nach unten weiter. Percussion ergibt vorn rechts hellen vollen Schall bis zur sechsten Rippe, vorne links bis zur vierten Rippe, hinten rechts bis handbreit unter den Angulus scapulae. Lungengrenze gut verschieblich. Hinten links über der Spitze bis zur Spina scapulae kürzerer Schall, dann voller Schall bis zwei Querfinger unter den Angulus scapulae, von da ab Dämpfung. Lungengrenze nicht verschieblich.

Die Auscultation ergibt rechts verschärftes In- und Exspirium mit trockenen Rasselgeräuschen, links oben dasselbe, unten abgeschwächtes Athmen.

Der Herzspitzenstoss liegt im 4. Intercostalraume einen Querfinger innerhalb der Mamillarlinie, ist leicht hebend. Die Herzdämpfung beginnt am oberen Rande der vierten Rippe, reicht nach rechts bis zum linken Sternalrand, nach links bis zur Stelle des Spitzenstosses.

Ueber dem ganzen Herzen ein systolisches Geräusch.

Das Abdomen über dem Niveau des Thorax ist fassförmig aufgetrieben, oben breiter, nach unten sich verschmälernd. Im oberen rechten Quadranten stärker vorgewölbt. Drei Querfinger unter dem rechten Rippenbogen ist der stumpfe Leberrand zu palpiren, der sich bis zwei Querfinger nach links von der Medianlinie verfolgen lässt. Daran schliesst sich ein derber Tumor an, der von links oben unter dem Rippenbogen hervorkommend gegen den Nabel reicht. Die untere Begrenzungslinie ist nach links unten convex, die obere zeigt zwei leichte Einkerbungen. Die Halsdrüsen und Inguinaldrüsen beiderseits bis bohnengross, in der Axilla bis nussgross. Harn ohne abnorme Bestandtheile, im Sediment reichlich Harnsäurekrystalle. Leukocyten 440.000 im Cubikmillimeter.

Therapie: Kakodylinjectionen.

Am 3. Mai 2 Millionen rothe, 200.000 weisse Blutkörperchen
» 14. » 2·4 » » 280.000 » » 47% Fleischl.

Am 18. Juni gebessert entlassen.

Am 22. November 1901 Wiederaufnahme.

Patient hat seit einigen Wochen Nachtschweisse und abendliche Temperatursteigerung. Oefteres Nasenbluten, das bis fünf Stunden dauert,

Der Milztumor reicht in der linken Axillar- und Mamillarlinie bis zum Darmbeinkamm, überragt den Nabel um circa zwei Querfinger nach unten und reicht nach rechts bis zur rechten Axillarlinie. Er ist sehr derb, mit stumpfem Rand.

Im Blute 4·0 Millionen rothe, 240.000 weisse Blutkörperchen, 62% Fleischl.

Das Verhältniss der einzelnen Leukocytenformen ist folgendes (gezählt 340 Leukocyten):



polynucleäre neutro- und basophile Leukocyten	38·7%
» eosinophile »	8·1%
neutrophile Markzellen	34·7%
eosinophile »	7·0%
Uebergangszellen	5·7%
grosse Lymphocyten	2·3%
kleine »	3·5%

Therapie: Kakodylinjectionen. Am 9. December wird die Venaesection zur Gewinnung des Blutes für die nachstehenden Versuche vorgenommen.

Diagnose: Leukaemia lienomyelogenes.

Versuch 1. 30 cm^3 Blut, das durch geringen Zusatz von oxalsaurem Ammonium ungerinnbar gemacht war, wurde durch Centrifugiren von dem grössten Theile der Erythrocyten befreit, und das Plasma plus dem reichlichen Leukocytensediment dem Peptonnachweis unterworfen. Die Entfernung der Erythrocyten wurde deshalb vorgenommen, weil die Unlöslichmachung des Hämoglobins, wie ich aus eigener und fremder Erfahrung weiss, grosse Schwierigkeiten macht (z. B. *Devoto's* Methode fällt es nicht vollständig), und der Peptongehalt respective die Peptonbildung an die Leukocyten gebunden ist *(Hofmeister, Bockendahl* und *Landwehr, Jaksch).*

Das Plasma mit den Leukocyten wurde mit Ammonsulfat vollständig gesättigt. Das Filtrat ergab eine sehr zweifelhafte Biuretreaction. Der Niederschlag wurde $3^1/_2$ Stunden auf 130° C. erhitzt zur Coagulation der Eiweisskörper. Die Waschwässer ergaben keine Biuretreaction, auch nicht nach Entfernung des Ammonsulfats mittelst Baryumcarbonates und Eindampfen. Es enthielt also das frische Blut keine durch Ammonsulfat aussalzbaren Albumosen, durch Ammonsulfat nicht aussalzbare Albumosen oder Pepton nur in zweifelhaften Spuren.

Versuch 2. Die zweite Portion Blut, 20 cm^3, wurde unter aseptischen Cautelen mit oxalsaurem Ammonium unter Wahrung der Asepsis aufgefangen, centrifugirt und das Plasma sammt dem grössten Theile der Leukocyten in steriler Eprouvette 70 Stunden im Brutkasten bei 36° C. belassen. Culturen auf Agar-Agar vorher und nachher blieben vollständig steril (in den Strichen auf der Agarplatte entsteht eine gleichmässige Trübung, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als aus Briefcouvertkrystallen von oxalsaurem Kalk bestehend erwies; mit Anilinfarben gefärbte Trockenpräparate waren frei von Mikroorganismen). Die Reaction nach dem Bebrüten war deutlich sauer, Geruch nach niederen freien Fettsäuren vorhanden.

Ein mit Osmiumsäure behandeltes Präparat zeigte viele kleine Fetttröpfchen, zum Theil in Leukocyten, zum Theile frei.

Mit *Ehrlich's* Triacidlösung und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte Präparate liessen neben vielen freien, Markzellen und Lymphocyten angehörigen Kernen erkennen, dass die eosinophile Körnung ziemlich gut erhalten war, während die neutrophilen Granulationen grösstentheils zerstört und durch Fetttröpfchen (wie im Eiter) ersetzt waren. Reichlich fanden sich *Charcot-Leyden*'sche Krystalle, die frei oder in



Zellen lagen, aber nicht an die eosinophilen Zellen, deren Granula überdies am besten erhalten waren, gebunden schienen.

Zum Nachweis uncoagulabler Eiweisskörper wurde dieses bebrütete Plasmaleukocytengemenge genau so behandelt wie das unbebrütete.

Das Filtrat vom Ammonsulfatniederschlag gab deutliche und ziemlich intensive Biuretreaction. Das erste Waschwasser des coagulirten Niederschlages gab zweifelhafte, das zweite eine sehr deutliche, das dritte wieder eine dubiose, das vierte und fünfte sehr deutliche, das sechste schwache, die nächsten Waschwässer keine Biuretreaction.

Es waren also im frischen leukämischen Blute mit Ammonsulfat aussalzbare Albumosen nicht, nicht aussalzbare oder Pepton in zweifelhaften Spuren vorhanden. Nach dem Bebrüten konnten sowohl Albumosen als Pepton in deutlich nachweisbarer Menge gefunden werden.

Dieser Befund, namentlich aber das Auftreten der sauren Reaction nach dem Bebrüten machte mehrere Controlversuche nothwendig. Da wir wissen, dass die durch die Verdauungsdrüsen in den Darmcanal secernirten Fermente wieder resorbirt werden, so ist es natürlich, dass sie ins Blut gelangen, wo sie aber, wie experimentelle Untersuchungen lehren, so fixirt werden, dass sie keine Wirkung entfalten können. Nun sind auch in den fermentbildenden Zellen die Fermente zum Theil wenigstens so gebunden, dass sie bei der gewöhnlichen Methode der Darstellung nicht gewonnen werden können, während eine Vorbehandlung z. B. des Pankreas mit Essigsäure die Fermentausbeute erheblich steigert. Es war also nicht unmöglich, dass das Auftreten freier Säure im leukämischen Blute die normaler Weise vorhandenen und gebundenen Fermente frei machte.

Es wurden daher Blutproben anderweitiger Provenienz in frischem Zustande, nach dem Bebrüten bei natürlicher Alkalescenz und nach dem Bebrüten bei vorhergehender schwacher Ansäuerung auf uncoagulable Eiweisskörper untersucht.

Versuch 3. Venaesectionsblut von einem an einer Perichondritis laryngea e causa ignota (tbc.?) leidenden Patienten, enthielt in frischem Zustande keine Albumosen oder Peptone. 50 cm^3 desselben Blutes wurden nach Entfernung des grössten Theiles der Erythrocyten, wobei aber die weisse, aus Leukocyten bestehende Schichte im Plasma wieder aufgerührt wurde, bei natürlicher Reaction und vollständig steril 70 Stunden bei 36° C. im Brutschranke gehalten. Die Proben, die (mikroskopisch und culturell nachgewiesen) steril, sowie alkalisch geblieben waren, enthielten keine Albumose oder Pepton.

Versuch 4. Das Blut eines mit einem Aneurysma aortae behafteten Patienten, der Lues überstanden hatte, wie unser Leukämiker, war frisch frei von uncoagulablen Eiweisskörpern. Das wie oben behandelte Blut, 45 cm^3, wurde mit Zehntelnormalsalzsäure bis zur sauren Reaction

versetzt und drei Tage bei 37°C. gehalten. Hernach erwies es sich als steril, sauer und frei von uncoagulablen Eiweisskörpern.

Versuch 5. Mit dem Blute des Aneurysmatikers wurden dem Versuche 3 und 4 analoge noch zweimal mit demselben Erfolge ausgeführt, einmal im Stadium der Verdauungsleukocytose mit 10.000 Leukocyten im Cubikmillimeter Blut.

Normales Blut bleibt also auch beim Bebrüten sowohl bei der normalen alkalischen Reaction als auch bei saurer Reaction frei von uncoagulablen Eiweisskörpern.

Nachdem also diese Versuche gezeigt haben, dass im Blute von lienal-myelogener Leukämie nach dem Bebrüten Albumosen und Pepton nachweisbar werden, ohne dass eine fremde Einwirkung von aussen, durch Mikroorganismen statthat, während sie im normalen Blute ebenso wie im lymphämischen (*F. Erben**) nicht auftreten, so wurde eine zweite Reihe von Versuchen dem Nachweise der Ursache dieses Verhältnisses gewidmet.

Die erste der oben angeführten Möglichkeiten, nämlich dass Albumose und Pepton präformirt in lockerer Bindung im Blute vorhanden sei, ist experimentell schwer zu entscheiden, denn es müsste eben diese so labile Verbindung aus dem Blute isolirt werden.

Doch spricht gegen diese Auffassung der Umstand, dass im lebenden leukämischen Blute vor verschiedenen Autoren nach verschiedenen Methoden kein Pepton gefunden wurde. Es wäre zu erwarten, dass, wenn das einfache Stehen schon diese Peptone freimachen würde, die viel eingreifendere Methode des Peptonnachweises dasselbe bewirkte. Mehr versprechend und leichter ist es daher, die zweite Möglichkeit, nämlich die Bildung der Albumosen und Peptone durch die Wirkung eines proteolytischen Fermentes, experimentell zu entscheiden.

Zu dem Zwecke wurde das leukämische Blut und zum Vergleiche auch zwei Proben normalen Blutes auf Fermente untersucht.

Versuch 6. 30 cm^3 des leukämischen Blutes wurden durch Centrifugiren von der grösseren Menge der Erythrocyten befreit, hernach mit der fünffachen Menge absoluten Alkohols versetzt und einen Monat stehen gelassen.

Hernach wurde der entstandene Niederschlag filtrirt, mit Alkohol und Aether gewaschen, getrocknet und mit Glycerin extrahirt. Der filtrirte braune Glycerinextract (circa 20 cm^3) wurde in einer Menge von 3—5 Tropfen für die einzelnen Proben angewendet, deren Sterilität durch Zusatz von Chloroform erhalten wurde.

Eprouvette 1. Fünf Tropfen Glycerinextract werden in 20 cm^3 3‰ Salzsäure gelöst und mit einer Flocke gekochten Fibrins bei 37°C. ge-

*) l. c.

halten. Nach drei Tagen ziemlich unvollständige Lösung, die auch in den nächsten Tagen nicht besser wird.

Eprouvette 2. Desgleichen mit auf 80° C. erwärmtem Glycerinextract keine Lösung.

Eprouvette 3. 20 *cm*³ 3‰ Salzsäure, eine Flocke Fibrin keine Lösung.

Eprouvette 4. 20 *cm*³ 3‰ HCl. Spur Pepsin, eine Flocke Fibrin nach drei Stunden fast vollständige Lösung.

Eprouvette 5. Fünf Tropfen Glycerinextract in 20 *cm*³ 3‰ Sodalösung gelöst mit einer Fibrinflocke bei 37° C. gehalten, nach drei Tagen deutliche Lösung, nach fünf Tagen die Lösung fast vollständig.

Eprouvette 6. Desgleichen mit demselben Resultate.

Eprouvette 7. Desgleichen mit auf 80°C. erwärmtem Glycerinextract keine Lösung.

Eprouvette 8. 20 *cm*³ 3‰ Sodalösung und eine Fibrinflocke keine Lösung.

Eprouvette 9. 20 *cm*³ 3‰ Sodalösung, eine Spur Thrypsin und eine Fibrinflocke, nach kurzer Zeit fast vollständige Lösung.

Eprouvette 10, 20 *cm*³ dünner zuckerfreier Stärkekleister mit fünf Tropfen Glycerinextract, nach einem Tage reichliche Reduction.

Eprouvette 11. Controlröhre zu 10.

Der Glycerinextract enthielt sonach ein proteolytisches thryptisches Ferment in grösserer Menge, ein peptisches in Spuren und ein diastatisches Ferment.

Versuch 7. Normales Blut vom Aneurysmatiker wurde ebenso behandelt wie im Versuch 6. Peptisches und thryptisches Ferment konnte nicht, wohl aber diastatisches nachgewiesen werden.

Versuch 8. Leukämisches Blut wurde durch Centrifugiren von den meisten Erythrocyten befreit, hernach solange centrifugirt, dass klares Plasma einerseits und ein Brei von Leukocyten (mit wenigen Erythrocyten gemengt) anderseits gewonnen wurde.

Beide Fractionen wurden behandelt wie in Versuch 6.

Das Plasma erwies sich als frei von proteolytischen Fermenten.

Der Glycerinextract der Leukocyten verdaute in alkalischer Lösung zwar langsam, aber gut, in saurer Lösung hingegen langsam und unvollständig Fibrin, dasselbe Resultat also wie in Versuch 6.

Dieser Versuch zeigt, dass die Fermente an die Leukocyten gebunden sind.

Das Blut bei lienal-myelogener Leukämie enthält thryptisches, sowie Spuren eines peptischen Fermentes, welche beide im normalen Blute (wie mein Versuch 7 sowie die Angaben der Literatur ergeben) nicht vorhanden, oder darin wenigstens so fest gebunden sind, dass sie durch das Absterben der Zelle nicht frei werden und ihre Wirkung entfalten können.

Diese Fermente erscheinen an die Leukocyten gebunden.

Was nun die Frage anlangt, welche Form der Leukocyten die Fermente enthält, so können wir vor Allem die Lymphocyten aus-



schliessen, denn lymphämisches Blut bildet auch nach längerem Stehen kein Pepton, worauf ich in meinem oben citirten Aufsatz hingewiesen habe, so dass als Fermentträger polynucleäre eosinophile, polynucleäre neutrophile und Markzellen in Betracht kämen.

Polynucleäre eosinophile Zellen wären wohl aus Pemphigusblaseninhalt in grösserer Menge zu gewinnen, doch habe ich bis jetzt noch nicht Gelegenheit gehabt, solches Material zu einem Fermentnachweis zu bekommen,

v. Jaksch[12]) neigt der Auffassung zu, dass diese Zellen mit der Peptonbildung in Zusammenhang stünden, weil an solchen Zellen reiches leukämisches Blut Pepton enthielt, daran armes aber keines.

Ich möchte aber lieber die polynucleären neutrophilen Zellen als die Fermentträger ansprechen, weil erstens nach dem Bebrüten die Granulationen dieser Zellen fast vollständig zerstört waren, während gerade die eosinophilen Granula am besten erhalten blieben, und zweitens, weil im gewöhnlichen Eiter, welcher nach *Hofmeister* Pepton, aber auch, wie *Achalme*[13]) zeigte, proteolytische, an die Leukocyten gebundene Fermente enthält, ausschliesslich neutrophile polynucleäre Zellen vorkommen, bei deren Zerfall Ferment frei wird, respective Peptonbildung eintritt.

Die Markzellen, an die zu denken das Vorkommen von Albumosurie bei Myelomen zwingt, sind für unsere Frage aus dem Grunde auszuschliessen, weil bei dieser Affection des Knochenmarkes vorkommende schwer coagulirende Körper nach *Magnus-Lewy*[14]) nicht zu den Albumosen gehören und nach längerem Trocknen die Löslichkeit in Wasser verlieren.

Es sind also die polynucleären Leukocyten des leukämischen Blutes, an denen das proteolytische Ferment haftet und die dasselbe deshalb zur Wirkung kommen lassen, weil sie pathologisch verändert sind. Denn proteolytische Fermente, die ja jedenfalls aus dem Verdauungscanale ins Blut gelangen, werden dort so gebunden, dass sie auch nach dem Absterben (meine Versuche 3, 4 und 5, ferner 7) selbst nach dem Faulen (*Wagner*) nicht zur Wirkung gelangen.

Nach *Hahn*[15]) werden übrigens auch dem extravasculären Blute zugesetzte Verdauungsfermente so gebunden, dass ihre Wirkung vollständig ausbleibt.

Im leukämischen Blute werden sie durch das einfache Absterben der Zelle frei, weil diese Zellen sie nicht so fest zu binden vermögen wie normale. Beweis dessen auch die Thatsache, dass sie in einigen Fällen, wo schon (wie in den Fällen

von *v. Jaksch* und *Matthes*) im frischen Venaesectionsblute uncoagulable Eiweisskörper nachzuweisen waren, schon intravitam, vielleicht durch andere Einflüsse (z. B. die antifermentative Wirkung des Serums) mehr oder weniger gehemmt, ihre Wirkung entfalten können.

Literatur.

[1]) *Scherer*, Verhandlungen der Würzburger physikalisch-medicinischen Gesellschaft. 1852, Bd. II, S. 321.

[2]) *Ludwig*, Wiener medicinische Wochenschrift. 1881, Bd. XXXI, S. 122.

[3]) *Bockendahl* und *Landwehr*, Virchow's Archiv. 1881, Bd. LXXXIV, S. 561.

[4]) *Hofmeister*, Zeitschrift für physiologische Chemie. 1880, Bd. IV, S. 268.

[5]) *v. Jaksch*, Zeitschrift für klinische Medicin. 1883, Bd. VI, S. 413.

[6]) *Devoto*, Rivista clinica. 1891, Vol. XXX.

[7]) *v. Jaksch*, Zeitschrift für physiologische Chemie. 1892, Bd. XVI, S. 243.

[8]) *Matthes*, Berliner klinische Wochenschrift. 1894, S. 531.

[9]) *Limbeck*, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. Jena 1896, 2. Auflage, S. 111.

[10]) *Straus*, Charité-Annalen. 1898.

[11]) Zeitschrift für klinische Medicin. 1900, Bd. XL.

[12]) *v. Jaksch*, Zeitschrift für physiologische Chemie. 1892, Bd. XVI, S. 243.

[13]) *Achalme*, Recherches sur le présence de ferments solubles dans le pus. Compt. rend. Vol. LI, p. 568.

[14]) *Magnus-Lewy*, Zeitschrift für physiologische Chemie. 1900, Bd. XXX, S. 200.

[15]) *Hahn*, Berliner klinische Wochenschrift. 1897, S. 499.



(Aus der I. medicinischen Abtheilung des k. k. Allgemeinen Krankenhauses in Wien [Vorstand: Prof. Dr. Pal].)

Ein Fall subacuter, spinocerebellarer Ataxie mit anatomischem Befund.

Von

Dr. Julius Süsswein.

(Hiezu 1 Abbildung im Texte und Tafel I und II.)

Ataxie ist weder als klinischer Begriff, noch als Symptom einheitlich; sie kann vielmehr unter verschiedenen Bedingungen eintreten. Dieser Thatsache wurde auch in der Nomenclatur Rechnung getragen. Man spricht von Leitungs- und spinaler Ataxie, von cerebellarer, cerebral-corticaler und peripher-neuritischer Coordinationsstörung.

Mit jeder dieser Benennungen verbindet sich ein ganz bestimmtes klinisches Bild, so dass es einem erfahrenen Beobachter meist nicht schwer fällt, einzelne Formen der Ataxie auseinander zu halten. Ausfahrende, ruckartige, schleudernde Bewegungen sind charakteristisch für tabische Hinterstrangserkrankung oder Leitungsunterbrechung der Schleife, Unsicherheit und Schwanken bei Bewegungen der Gliedmassen, verbunden mit Zittern und taumelndem Gang lassen eine Erkrankung des Kleinhirns erkennen, während Ataxie bei Mono- oder Hemiparese auf die Grosshirnrinde hinweist.

Schwieriger sind ataktische Erscheinungen zu deuten, wenn sich einzelne Formen der Coordinationsstörung mit einander combiniren, besonders aus dem Grunde, weil derartige Fälle, *Friedreich*'sche Krankheit ausgenommen, nur selten beobachtet und anatomisch controlirt wurden.

Der folgende Fall, dessen Krankengeschichte und anatomischer Befund im Nachstehenden mitgetheilt werden, bot im Leben Symptome einer combinirten Ataxie, für welche als anatomisches Substrat eine Läsion der Hinterstränge und des Kleinhirns nachgewiesen wurde.

Es ist dies, wie die genaue Durchsicht der einschlägigen Literatur erwies, der erste Fall, in welchem eine derartige Coincidenz klinischer und anatomischer Erscheinungen erhoben wurde.

Krankengeschichte.

E. Ch., Goldarbeiterin, 71 Jahre alt, verwitwet, aufgenommen am 9. Juli 1901, auf Zimmer 51 der I. medicinischen Abtheilung. Eltern der Patientin starben im hohen Alter, ein Bruder an einer Herzkrankheit, vier Geschwister leben und sind gesund. Patientin war bis auf Kinderkrankheiten und einen Darmkatarrh immer gesund, hat einmal geboren; die Tochter lebt und ist gesund. Potus und Lues werden negirt.

Die jetzige Erkrankung begann vor acht Tagen, indem Patientin beim Aufstehen ganz plötzlich Schwäche in den Beinen und Schwindel verspürte, es trat Kopfschmerz hinzu, sie erbrach einmal und konnte mit ihrem Augenglas nicht mehr gut lesen. Bei mehrmaligen Gehversuchen fiel sie öfters und stiess einmal mit dem Kopfe an eine Tischkante, so dass sie eine Beule davontrug; dabei hatte sie keine Bewusstseinsstörung. Früher ging sie ganz sicher, nicht trippelnd. Keine Blasen- und Mastdarmstörung.

Nach Angaben der Tochter wurde Patientin vor zwei Jahren von einem Radfahrer niedergestossen, verletzte sich rechterseits am Kopfe und lag mehrere Minuten bewusstlos. Die Kranke war jahrelang Goldarbeiterin und war als solche mit »Walzen« beschäftigt.

Status praesens: Patientin nimmt active Rückenlage ein. Sensorium frei. Keine Kopfschmerzen, Gesichts- und sichtbare Schleimhäute blass; kein Ikterus. Pupillen mittelweit, beiderseits gleich, bei Accommodation und auf Licht träge reagirend.

Knochenbau gracil. Musculatur und Panniculus adiposus sehr dürftig. Haut trocken und welk. An den Händen Pigmentationen. Puls 82. Radialarterie rigide, geschlängelt, mittelweit, Pulswelle mittelhoch. Spannung normal. Temperatur 36·2, Respiration 36.

Befund an den inneren Organen ergibt bis auf Altersveränderungen nichts Wesentliches, nur über den Lungen vereinzelte trockene und feuchte Rasselgeräusche ohne Dämpfung des Percussionsschalles.

Nervenstatus: Sensorium frei. Gehirnnerven intact. Keine grobe Intelligenzstörung, Rechnen mit zwei Ziffern defect, sichtlich darauf beruhend, dass während des Rechnens die Zahlen vergessen werden. Bei der Prüfung auf Sensibilität sind die Antworten richtig nach einem etwas längeren Latenzstadium. Sprache leicht scandirend.

Obere Extremitäten abgemagert, zeigen an den Ellenbogen Verletzungen vom Hinfallen. Motorische Kraft mässig. Keine Lähmung, kein Spasmus, kein Zittern. Geringe Ataxie beim Finger-Nasenversuch. Beim Ausstrecken der Hände grobes ataktisches Schwanken.



links stärker als rechts. Schwere Störung der Lagevorstellung der rechten Extremität, links dieselbe nicht nachweisbar.

In beiden unteren Extremitäten Störung des Lagegefühls. Beim Fersen-Knieversuch zeigt sich leichte Ataxie, rechts mehr als links, sowie ein als Zwangsbewegung empfundener, einem langsamen Intentionstremor ähnlicher Krampfzustand. Keine Lähmung.

Sensibilität am ganzen Körper intact. In der Fusssohle das Gefühl des Pamstigseins und Kältegefühl in den Zehen.

Reflex an den Fusssohlen deutlich, *Babinski* nach abwärts. Der Auslösung aller Reflexe an den unteren Extremitäten steht hinderlich gegenüber die bei jeder Bewegung und bei Aufforderung zur Erschlaffung auftretende Steifheit.

Gang breitspurig, mit den Fersen aufschlagend. Die Schritte sehr ungleichmässig, die Fussspitzen meist nach innen gewendet. Beim Stehen ohne Unterstützung fürchtet die Patientin zu fallen. Sie hat die Herrschaft über die Beine verloren, ohne dass eine Parese nachweisbar wäre; sie geht aber, wenn man sie leicht unterstützt. Nach wenigen Minuten Schwindel mit Uebelkeiten, welche bald wieder vorübergehen. Patellarreflexe nicht auslösbar.

12. Juli. Untersuchung der Augen ergibt beiderseits: Cataracta incipiens. Augenhintergrund normal.

Ohrenbefund (Assistent Dr. H. *Frey*): Altersveränderungen im percipirenden Apparat innerhalb der physiologischen Breite.

16. Juli. Patientin fühlt sich andauernd ziemlich wohl, zeigt die anspruchslose Heiterkeit seniler Individuen und spricht in ruhiger Weise über ihre Beschwerden; es tritt häufig beim Versuch des Aufsetzens Schwindel ein. Davon erzählend richtet die Patientin wie versuchsweise die Bulbi associrt nach oben und beugt den Kopf nach rückwärts.

Die Prüfung der Ataxie der Extremitäten ergibt heute: sehr ausfahrende Bewegungen, einem langsamen Intentionstremor ähnliches Suchen des Zieles.

Beim Versuch zu gehen, zu welchem der Muth sichtlich nicht fehlt, zeigt sich wieder breitspuriges, laut aufstossendes Aufsetzen der Fersen. Die Fussspitzen werden oft nach Innen gerichtet. Der ganze Körper stützt sich steif an die Führende nach hinten. Nach wenigen Schritten tritt wieder die Ablenkung der Augen nach oben ein — Nystagmus in dieser Richtung, der Kopf wird wie krampfhaft nach rückwärts gebogen. Gleichzeitig besteht heftiger Schwindel. Beim Zurücktragen ins Bett zeigt sich eine Steifigkeit des



ganzen Körpers. Es wird über Uebelkeit, eingenommenen Kopf geklagt, das Gesicht erscheint etwas eingefallen und blässer.

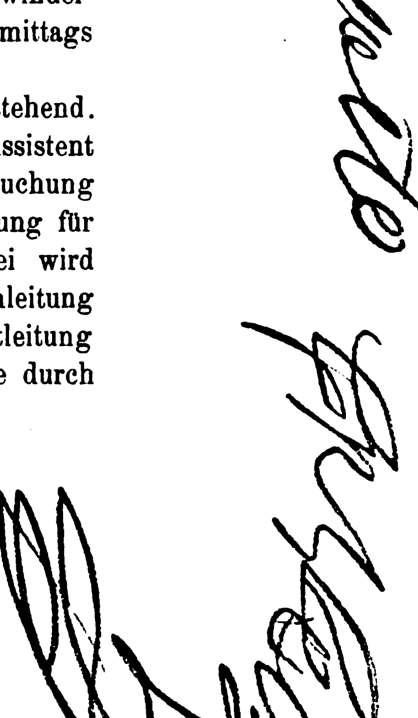
17. Juli. Im Urin spärliches Sediment, bestehend aus Leukocyten, grösseren Epithelien der Harnwege, Bacterien und Detritus.

18. Juli. Beim Hakenknieversuch Ataxie, rechts stärker als links.

19. Juli. Die grobe Muskelkraft in allen vier Extremitäten herabgesetzt. Die rechten Extremitäten zeigen frei gehoben grobes Schwanken; sie sind subjectiv, besonders die obere, schwächer und »zittern«.

23. Juli. Patientin bekam heute beim Umdrehen auf die rechte Seite einen Schwindelanfall, worauf sie erbrach. Ebenso Nachmittags nach dem Essen.

Schriftprobe vom 25. Juli nebenstehend.



29. Juli. Otologischer Befund (Assistent Dr. *Frey*): Gegen die vorige Untersuchung ergibt sich eine Verkürzung der Luftleitung für 4—8 S, links mehr als rechts, dabei wird Weber nach rechts angegeben. Knochenleitung unverändert. Die Verkürzung der Luftleitung findet sich beiderseits in gleicher Weise durch sämmtliche Octaven.

4. August. Erbrechen auch beim Umlegen gelegentlich der Reinigung. Patientin verspürte heute zweimal so heftigen und plötzlichen Urindrang, dass sie das Bett nässte.

5. August. Beim Aufsetzen und Gehversuch dasselbe Verhalten wie bisher, nur Ausbleiben des Erbrechens. Seit einiger Zeit grobes ataktisches Schwanken des Kopfes. Patellarreflex nicht auslösbar. Keine Blasenstörung.

8. August. Bei extremer Blickrichtung Nystagmus in verticaler, etwas schiefer Richtung. Bei Bewegung der rechten Hand ausfahrende Zuckungen. Patientin kann Gegenstände mit der rechten Hand sehr schwer fassen.

17. August. Patientin bietet das Bild eines ausgesprochenen Marasmus, fühlt sich in Folge von eingetretener Diarrhöe sehr schwach, klagt über Eingenommensein des Kopfes. Die Lage ist passiv. Wenn Patientin angesprochen wird, geräth der sonst ruhig liegende Kopf in Nickbewegung (kleine, kurze Zeit anhaltende Excursionen).

Intelligenz vollkommen ungestört. Sprache hat sich bedeutend verschlechtert, ist leicht näselnd, deutlich scandirend. Verwechseln von Consonanten bei schwierigen Wörtern. Die Dysarthrie tritt mehr hervor durch Abnahme der Stimmkraft.

Während in der letzten Zeit Schwindel und Erbrechen abgenommen hatten, zeigt sich beim Versuch, Patientin aufzusetzen, alsbald Nystagmus, Uebelbefinden, Congestion und Erbrechen. Um sich gegen Schwindel zu schützen, schliesst Patientin die Augen. Die Ataxie der Extremitäten hat etwas zugenommen.

26. August. Beim Vorstrecken der Zunge wird diese mehrmals vorne und rückwärts gezogen und weicht, wenn ganz herausgestreckt, etwas nach links ab.

2. September. Eine gewisse Intelligenzstörung, Stumpfheit vorhanden; Fehler beim umgekehrten Einmaleins. Die Respiration ungleichmässig und unregelmässig, schlecht coordinirt.

Armataxie rechts schwächer als links.

Keine Patellarsehnenreflexe.

4. September. Gehversuch: Ausfahrende Bewegungen beim unterstützten Auftreten; freies Stehen unmöglich. Patientin schwankt auf den breitspurig parallel gehaltenen Füssen, die erst langsam zur Ruhe kommen; dazu fehlen zweckmässige äquilibrirende Armbewegungen. Ohne Unterstützung würde Patientin nach hinten fallen. Unterstützt geht sie breitspurig, fersenaufschlagend (Hakengang), deutlichst ataktisch und anfangs den Oberkörper nach rückwärts geneigt, so dass die Führenden den steifen Körper erst vertical stellen müssen. Patientin hat zu Beginn des Versuches unter Grimassiren (Stirn stark quer gerunzelt, Heben der Augenbrauen) den Nacken steif gehalten mit leichtem Opisthotonus; gleichzeitig trat langsamer Nystagmus nach oben auf. Schwindel trat später auf als bisher, nach circa 3—5 Minuten, und war nicht sehr heftig. Ins Bett gebracht, erbrach Patientin.

28. September. Die Kranke zeigt in der letzten Zeit weder Schwindel noch Erbrechen bei aufrechter Haltung. Auch ein Gehversuch ist heute nicht von Schwindel oder Erbrechen begleitet. Patientin wird herausgesetzt. Geistig relativ frisch.

5. October. Wiederauftreten von Schwindel und Erbrechen bei aufrechter Haltung. Seit einigen Tagen Fieber, Pulsbeschleunigung.



Respiration gleichfalls vermehrt. Klage über Seitenstechen, Husten und grossen Durst. Es besteht leichter Ikterus, eine Gedunsenheit der Haut des Gesichtes und der Augenlider.

Rechts hinten unten über der Lunge Dämpfung des Percussionsschalles, Bronchialathmen und Verstärkung des Stimmfremitus nachweisbar. Kein Auswurf.

Der Nervenstatus zeigt wenig Veränderung. Patientin verschluckt sich nur selten und im Zusammenhang mit ihrer constant eingehaltenen Rückenlage. Keine Incontinenz. Zunehmende Schlafsucht. Die linke Zungenhälfte erscheint deutlich atrophisch, was durch die Compression durch einen nur links vorstehenden unteren Eckzahn bedingt sein dürfte.

Augenbewegungen nach oben stark eingeschränkt, sonst frei mit Nystagmus verbunden. Sonst keine Hirnnervenstörung.

Keine Sensibilitätsstörung, keine Parese, doch allgemeine Schwäche. Ataxie der Extremitäten; Kopfwackeln wie bisher. Patellarsehnenreflexe fehlen.

Harn enthält reichlich Phosphate, kein Albumin, keinen Zucker.

13. October. Sehvermögen nicht gestört. Augenhintergrund normal.

14. October. Grosse Schwäche.

17. October. Percussionsschall rechts hinten über der ganzen Lunge leicht gedämpft, etwas stärker im Interscapularraum. Ueber beiden Lungen unbestimmtes In- und Exspirium. Der Schwindel ist geschwunden.

20. October. Rechts hinten bronchiales Athmen, an der Basis feuchtes Rasseln. Klage über Schmerz auf der rechten Brustseite. Temperatur 36·7°. Husten anhaltend.

26. October. Schwäche und Ataxie zunehmend. Keine Parese.

Incontinenz von Stuhl und Urin häufiger auftretend.

Hie und da Verschlucken bei flüssiger Nahrung, so dass sehr vorsichtig genährt werden muss.

18. November. Patientin andauernd im gleichen Zustande, nimmt passive Rückenlage ein, befindet sich im Zustande zunehmender, hochgradiger Abmagerung; jetzt fieberfrei. Klagt über Husten, sonst beschwerdefrei. Geistige Kraft bis auf eingeschränkten Gesichtskreis und Fehler beim Rechnen mit zweizifferigen Zahlen nicht vermindert. Von Zeit zu Zeit Diarrhöe und Incontinentia urinae et alvi.

Reflexe an den oberen Extremitäten lebhaft.

Schon längere Zeit kein Schwindel, kein Erbrechen.



30. November. Status idem. Schwäche zunehmend, allgemeine Atrophie. Gedächtniss für Jüngsterlebtes oft auffallend gestört. Apathie.

6. December. Rechts hinten die Lungenspitze und Interscapularraum gedämpft; bei oberflächlicher Athmung der Patientin hört man nur abgeschwächtes Athmen. Auch vorne rechts bis zum dritten Intercostalraum Dämpfung. Patientin fiebert, klagt über Stechen. Zunge trocken.

9. December. Hochgradige Abmagerung. Die Haut gerunzelt, leicht schmutzig bräunlich, atrophisch.

Als Patientin aufgefordert wird, die Extremitäten zu bewegen, thut sie dies in sehr geringem Umfange schwankend und schwerfällig. Patientin ist somnolent, versteht die an sie gestellten Fragen nur schwer, ihre Stimme ist kaum vernehmbar, fast aphonisch.

12. December. Pulswelle, an der Radialis getastet, niedrig. Spannung sehr gering. Puls oft aussetzend. Patientin vermag kaum die Augen zu öffnen; angerufen, schlägt sie für einen Augenblick die Augen auf, um gleich wieder in den apathisch-somnolenten Zustand zu verfallen.

13. December. Um 7 Uhr Abends gestorben.

Die geschilderte Krankheitsgeschichte ergibt, kurz zusammengefasst, Folgendes:

Eine 71jährige Frau erkrankt mit Schwäche in den Beinen, Gangstörung, Schwindel und Erbrechen. Diese Erscheinungen treten zum ersten Male beim Aufstehen zu Tage; bald gesellt sich zu denselben Ataxie, welche in den ersten Tagen nur wenig hervortritt, im Laufe von 14 Tagen aber entwickeln sich die Symptome zur vollen Intensität. Sie geben folgendes Bild:

Sowohl bei aufrechter Haltung, als bei Bettlage, besteht eine deutliche Coordinationsstörung bei Ausführung gewollter Bewegungen; rechts ist sie mehr ausgesprochen als links.

Lässt man die Patientin aufstehen, so macht sich ein so hochgradiges Schwanken bemerkbar, dass sie unaufhaltsam hinfallen müsste, wenn sie nicht gestützt würde.

Gleichzeitig klagt Patientin über Schwindel und erbricht, nachdem man sie zu Bett bringt.

Der Gang ist breitspurig, mit den Fersen aufschlagend (Hakengang), aber auch taumelnd, wobei der Oberkörper nach rückwärts geneigt erscheint.

Wie aus der vorhin abgebildeten Unterschrift der Patientin zu entnehmen ist, macht sich die Ataxie auch in der Schrift der Kranken geltend. Die motorische Kraft der Extremitäten ist herabgesetzt.

Die kritische Betrachtung der ataktischen Erscheinungen musste den Gedanken aufkommen lassen, dass hier sowohl cerebellare als auch Leitungsataxie vorliegt. Für die erste sprach: Hochgradiges Schwanken bei aufrechter Haltung (Astasie), Neigung nach Rückwärts zu fallen, Taumeln beim Gehen, namentlich bei gleichzeitig bestehendem Schwindel und Erbrechen; für letztere: Vorhandensein der Coordinationsstörung bei Bettlage, Störung des Muskelsinnes. Gilt doch als charakteristisch für cerebellare Ataxie, dass die Bewegungen solcher Kranken, wenn sie im Bett liegen, fast ganz sicher und ungestört erfolgen.

Andererseits sprach für cerebellare Affection das Vorhandensein von Sprachstörung, Nystagmus, Oscillation des Kopfes, wenngleich diese Symptome auch bei anderem Sitz des Krankheitsherdes (Vierhügel) beobachtet werden. Auffällig war auch bei dem Falle eine deutlich ausgesprochene Muskelschwäche. *Luciani* hat dieselbe bei Kleinhirnläsionen constatirt; da sie aber auch spinalen Ursprungs sein kann, liess sich dieses Symptom für die Diagnose des Sitzes des Krankheitsherdes nicht verwerthen.

Das Fehlen der Patellarreflexe sprach eher für die Erkrankung des Rückenmarkes; es sind aber auch Fälle beschrieben worden, in welchen ein beiderseitiges Fehlen der Sehnenreflexe bei raumbeschränkenden Kleinhirnherden (Tumoren) beobachtet wurde.

In diagnostischer Beziehung machte der Fall somit erhebliche Schwierigkeit. Es handelte sich um einen ungewöhnlichen Symptomencomplex, dessen Hauptmoment die spinale und die cerebellare Ataxie bildeten.

In Erwägung kamen: multiple Herde (Tumor, multiple Sklerose, Erweichung) und ein primär degenerativer Process.

Der Annahme eines Tumors widersprach zwar das acute Einsetzen der Erscheinungen nicht, doch musste sie mit Hinblick auf die fehlenden Hirndruckerscheinungen (epileptiforme Convulsionen, Stauungspapille) wegfallen. Ebenso war multiple Sklerose wegen Mangels vieler charakteristischer Merkmale (echter Intentionstremor, Spasmen, Erhöhung der Patellarreflexe) und wegen des hohen Alters der Kranken ganz unwahrscheinlich.

Es blieb dann noch die Möglichkeit von multiplen Erweichungsherden, namentlich mit Rücksicht auf das Alter der Patientin und deren marastischen Habitus.

Von primär degenerativen Erkrankungen war eine progressive Paralyse nach dem psychischen Verhalten der Kranken, bei

fehlender reflectorischer Starre oder Ungleichheit der Pupillen auszuschliessen und es blieb somit discutirbar eine tabische Affection, beziehungsweise eine combinirte Erkrankung der weissen Bahnen (combinirte Strang- und Systemerkrankung), wie sie rein central oder in Combination mit peripheren Nervendegenerationen vorkommt *(Pal)*. Für die Annahme einer multiplen Neuritis der peripheren Nerven ergaben sich keine Anhaltspunkte. Die für den Bestand einer Hinterstrangsdegeneration sprechenden Symptome waren: Ataxie, Störung des Muskelsinnes, Fehlen der Patellarreflexe, Erscheinungen, welche zwar auch durch Erkrankung der peripheren Nerven zu Stande kommen können, allein es fehlten trotz der recenten Natur der Affection: Druckempfindlichkeit der Nervenstämme, acute Atrophie, vasomotorische Störungen, Störungen der Sensibilität etc.

Unzweifelhaft bestanden, wie schon hervorgehoben, neben den spinalen — cerebellare Erscheinungen. Erstere konnten durch eine Erkrankung der Leitungsbahnen, letztere durch einen Erweichungsprocess Erklärung finden. Beides einheitlich als acuten degenerativen Process zu deuten, erschien uns mit Rücksicht auf das Fehlen analoger Beobachtungen zweifelhaft.

Auch der Obductionsbefund brachte, so lange er nicht durch mikroskopische Untersuchung der Centralorgane ergänzt wurde, keine Klarheit in das Krankheitsbild.

Obductionsbefund (Assistent Dr. *Landsteiner*) lautet: »Tuberculose der Lungen, indurirende Pneumonie des rechten Oberlappens, pleurale Verwachsung rechterseits. Verwachsung des Herzbeutels mit dem Herzen. Eiterige Bronchitis. Senile Atrophie der Organe. Hufeisenniere. Atrophie des Gehirns und geringer chronischer Hydrokephalus.«

Bei Zergliederung des Kleinhirns liess sich makroskopisch keinerlei Veränderung wahrnehmen. Hingegen wies das gehärtete Rückenmark am Querschnitt Verfärbung der Hinterstränge auf, die in allen Höhen aufzufinden war.

Das Gehirn und Rückenmark wurde zur mikroskopischen Untersuchung übernommen, und dieselbe im Laboratorium unserer Abtheilung ausgeführt. Das Material wurde in Müller'scher Flüssigkeit gehärtet, und nach den Methoden von *Marchi, Pal* und *van Gieson* verarbeitet.



Mikroskopischer Befund.

I. Rückenmark.

a) Sacralmark:

Nach *Marchi*-Präparaten: Unterer Abschnitt: Auf der rechten Seite erscheint der grösste Theil des Hinterstranges, mit Ausnahme des dorso-medialen Sacralbündels von dichten schwarzen Schollen erfüllt.

Die hintere Wurzel im intramedullären Antheil degenerirt. im extraspinalen nur vereinzelte Schollen enthaltend.

Links: Hinterstrang nur von wenigen Schollen durchsetzt. Hintere Wurzel enthält im intramedullären Antheile vereinzelte degenerirte Fasern.

Die vorderen Wurzeln intramedullär mässig stark degenerirt. auch in ihren durch das Vorderhorn ziehenden Fasern. Vorderhornzellen schwarz gefärbt.

Die vordere Commissur, sowie der Vorderseitenstrang frei von Degeneration.

Oberer Abschnitt: Die hintere Wurzel rechts stark degenerirt, links nur Andeutung von Erkrankung. Die übrigen Verhältnisse wie im unteren Sacralmark.

b) Lendenmark:

Fünfte Lendenwurzel (nach *Marchi*):

Rechts: Der Hinterstrang im Bereiche der mittleren Wurzelzone am stärksten betroffen, weniger in der vorderen und in der hinteren Wurzelzone. Der hinterste äusserste Abschnitt des Hinterstranges frei von Degeneration, während das dorso-mediale Sacralbündel und ventrale Hinterstrangsfeld nur vereinzelte schwarze Schollen aufweisen. Hintere Wurzel enthält nur wenig degenerirte Fasern.

Links: Hintere Wurzel und Wurzeleintrittszone stark degenerirt. Die übrigen Antheile des Hinterstranges fast ganz frei von Degeneration, nur vereinzelte Schollen sichtbar.

Vordere Wurzeln wie im Sacralmark.

Nach *Pal* gefärbte Präparate ergeben: Der rechte Hinterstrang bis auf das dorso-mediale Sacralbündel, das ventrale Hinterstrangsfeld und den dorsalen äusseren Antheil gelichtet.

Auf der linken Seite der Hinterstrang weit weniger betroffen. namentlich erscheint das hintere äussere Feld von normalem Faserreichthum.



Lissauer'sche Zone auf beiden Seiten, insbesondere rechts stark gelichtet.

In der grauen Substanz links reichliche Fasern, rechts spärlicher, namentlich die Bogenbündel faserärmer.

Entlang dem Septum posterius sieht man längsziehende Fasern, die aus der Gegend des dorso-medialen Sacralbündels gegen die hintere Commissur verlaufen und weiterhin gegen das Hinterhorn abbiegen. Im Hinterhorn der rechten Seite erscheint das feine Fasernetz etwas faserärmer, als links. Die Vorderhornzellen gut erhalten, ebenso das feine Geflecht in den Vorderhörnern.

Vierte Lendenwurzel (nach *Marchi*):

Rechts; Der Hinterstrang mit Ausnahme des dorso-medialen Sacralbündels und des ventralen Hinterstrangfeldes, welche nur spärliche Schollen aufweisen, stark degenerirt.

Der lateralste Antheil des hinteren äusseren Feldes ganz frei von Schollen. Hintere Wurzel mässig stark degenerirt.

Links: Nur eine schmale, lateral an das dorso-mediale Sacralbündel stossende Zone, wie auch die Wurzeleintrittszone degenerirt, sonst erscheint der Hinterstrang fast frei von Schollen. Ebenso die hintere Wurzel wenig betheiligt.

Dritte und zweite Lendenwurzel *(Marchi)*:

Rechts: Die mittlere und die hintere mediale Wurzelzone dicht mit Schollen durchsetzt. Lateralster Abschnitt der hinteren medialen Wurzelzone frei.

Einzelne degenerirte Fasern in der Substantia spongiosa des Hinterhorns zu sehen. Die hinteren Wurzeln und ihre Eintrittszonen ziemlich stark degenerirt.

Links: Veränderungen viel geringer. Hauptsächlich die mittleren Wurzelzonen betroffen. Die hinteren Wurzeln und Wurzeleintrittszonen mässig stark degenerirt.

Lissauer'sche Zone beiderseits frei von Degeneration. (Siehe Tafel I, Fig. 1.)

Vorderhörner erscheinen von degenerirten Fasern durchzogen; die vordere Commissur von ziemlich reichlichen Schollen erfüllt. Vereinzelte schwarze Schollen in den Vorderstranggrundbündeln und in den Seitensträngen.

Van Gieson-Färbung ergibt mässige Vermehrung der Glia in den Hintersträngen; Gefässe in ihrer Wand verdickt, im Lumen eingeengt. Pia nur wenig verdickt. An der Peripherie des Rückenmarkes zahlreiche Amyloidkörperchen.

Erste Lendenwurzel (nach *Marchi*):

Hinterstrangsveränderung wie in den tieferen Segmenten. Auch hier das hintere äussere Feld im lateralen Antheile frei von Schollen.

Hintere Wurzel beiderseits degenerirt, rechts mehr als links. In der grauen Substanz zerstreute degenerirte Fasern sichtbar.

Nach *Pal*'scher Methode angefertigte Präparate lassen einen Faserausfall in den Clarke'schen Säulen erkennen, und zwar rechts deutlicher als links.

Ebenso der rechte Hinterstrang in seinen mittleren und lateralen Partien gelichtet.

c) Brustmark:

Zwölfte Dorsalwurzel (nach *Marchi*):

Rechts: Mittlere und hintere Wurzelzone, unterer Abschnitt des dorso-medialen Sacralbündels inbegriffen, enthält reichliche Schollen.

Die eintretende hintere Wurzel degenerirt. Aeusserer Antheil des hinteren äusseren Feldes frei.

Links: Wurzeleintrittszone und mittlere Wurzelzone leicht degenerirt, schwächer als rechts, ebenso die hintere Wurzel.

Die vorderen Wurzeln und vordere Commissur zerstreute Schollenbildung aufweisend.

Elfte und zehnte Dorsalwurzel *(Marchi)*:

Rechts: Der Hinterstrang fast in seiner Gesammtheit erkrankt. Ganz frei ist nur ein kleines Feld etwas nach innen von der Hinterhornspitze gelegen, welches dem im unteren Abschnitte beschriebenen lateralen Antheil des hinteren äusseren Feldes entspricht.

Es ist in diesem Segmente nach innen verschoben. Das ventrale Hinterstrangsfeld enthält hier etwas reichlicher Schollen.

Hintere Wurzel stark betroffen.

Links: Eine dichtere Häufung schwarzer Schollen in einem nach innen von der Wurzeleintrittszone gelegenem Abschnitt. Im übrigen Hinterstrang nur zerstreute Schollen.

Hintere Wurzeln frei. Vordere Wurzelfasern und vordere Commissur sehr wenig an der Degeneration betheiligt.

Neuntes Dorsalsegment *(Marchi)*:

Auf der rechten Seite: Die ganze Wurzeleintrittszone, wie auch die hintere mediale Wurzelzone stark afficirt; im ventralen Hinterstrangsfeld einzelne schwarze Schollen. Hintere Wurzel degenerirt. Der im unteren Abschnitte nachzuweisende degenerationsfreie Bezirk in der hinteren Wurzelzone nicht mehr auffindbar.



Links: Ein nach innen von der Wurzeleintrittszone gelegener Antheil des Hinterstranges degenerirt. Hintere Wurzel intact.

Lissauer'sche Randzone beiderseits frei, ebenso die *Clarke*'schen Säulen.

Im Seitenstrang zerstreute schwarze Schollen. Auch einige in den Seitenstrang hineinziehende Fasern degenerirt. In der vorderen Commissur nur wenige degenerirte Fasern, reichlichere Schollen in den Vorderstranggrundbündeln und PyV.

An *Pal*-Präparaten des unteren Brustmarkes ist die Lichtung der Hinterstränge weniger ausgeprägt als im Lendenmarke, rechts etwas mehr als links.

Lissauer'sche Randzone rechts ein wenig gelichtet, *Clarke*'sche Säulen zeigen einen Ausfall der feineren Fasern, namentlich in dorsalen und centralen Antheilen, vorwiegend auf der rechten Seite. (Siehe Tafel II, Fig. 1.)

Achte Dorsalwurzel *(Marchi)*:

Rechts: Dichteste Degenerationen im hinteren äusseren Feld und im medialen Antheil des rechten Burdach.

Hintere Wurzel und Wurzeleintrittszone sehr wenig betroffen.

Links: Hintere Wurzel und Wurzeleintrittszone erkrankt.

Im Vorderstrang zerstreute schwarze Schollen, rechts mehr als links. Das aus dieser Höhe untersuchte rechte Spinalganglion sammt abgehenden hinteren Wurzelfasern ergab ein ganz normales Verhalten seiner Elemente.

Siebente Dorsalwurzel *(Marchi)*:

Rechts: Die ganze hintere Wurzelzone degenerirt, ebenso der mediale Theil des Burdach. Die hintere Wurzel und Wurzeleintrittszone ganz frei.

Links: Nur im medialen Theil des Burdach und im Goll spärliche Degeneration. Hintere Wurzel und Wurzeleintrittszone ganz frei. In den Vorderstranggrundbündeln beiderseits etwas dichtere Schollen, namentlich in den medialen Partien.

Sechste, fünfte, vierte Dorsalwurzel:

Rechts: Goll von dicht stehenden schwarzen Schollen erfüllt. in dorsalen Antheilen überwiegend. Keilstrang im sechsten und fünften Segment noch mässig erkrankt, wird im vierten fast ganz frei.

Die hinteren Wurzeln intact.

Links: Goll etwas weniger stark degenerirt, Burdach nur wenig erkrankt, etwas dichtere Schollen am Sept. paramed. Hintere Wurzeln zerstreute degenerirte Fasern führend.

Vordere Commissur enthält etwas reichlicher schwarze Körner; auch in den Vordersträngen dichtere Schollenbildung, rechts weniger als links und von nicht systematischer Abgrenzung.

Dritte und zweite Dorsalwurzel:

Goll beiderseits degenerirt, rechts mehr als links, in den dorsalen Antheilen stärker als in den ventralen. Das ventrale Hinterstrangsfeld weist nur vereinzelte Schollen auf. Hintere Wurzeln rechts normal, links nur ganz vereinzelte Fasern degenerirt. Die Wurzeleintrittszone zeigt links das gleiche Verhalten, rechts frei.

Vordere Commissur mässig reichlich mit Schwärzungen versehen. Die Schollen in den Vorder- und Seitenstranggrundbündeln erscheinen in centralwärts gelegenen Zonen dichter als in den Randpartien und umstellen im Halbkreis die Vorderhörner.

An, nach *Pal*'scher Methode gefärbten, Schnitten aus diesen Höhen tritt die Lichtung der Goll'schen Stränge ziemlich deutlich hervor, rechts mehr als links. Der Keilstrang zeigt beiderseits normalen Gehalt an Nervenfasern.

Erste Dorsalwurzel *(Marchi)*:

Aehnliche Verhältnisse wie an den nächst tieferen Segmenten, nur erscheint die hintere Wurzel und Wurzeleintrittszone links relativ stärker degenerirt, rechts intact.

Vordere Commissur reichlich degenerirte Fasern enthaltend.

In den Vorder- und Seitenstranggrundbündeln zahlreiche Schollen in centralen Partien. PyV beiderseits frei.

d) Halsmark:

Achte und siebente Cervicalwurzel:

Goll beiderseits degenerirt, im Burdach links spärliche Schollen, rechts fast frei.

Hintere Wurzeln links mässig stark degenerirt, ebenso Wurzeleintrittszonen, rechts frei.

Vordere Commissur dicht von schwarzen Schollen durchsetzt, ebenso die durch das Vorderhorn und die Vorderstränge ziehenden Fasern.

Sechste und fünfte Cervicalwurzel:

Goll wie unten. Burdach links in geringem Masse betroffen, rechts fast frei. In den hinteren Wurzeln spärliche Degenerationen, links etwas zahlreicher als rechts.

Die Vorderstranggrundbündel enthalten wenig zahlreiche degenerirte Fasern. Vordere Wurzeln theilweise degenerirt.

Vierte und dritte Cervicalwurzel *(Marchi)*:



Der zarte Strang beiderseits degenerirt. Keilstrang rechts frei, links einwärts von der Wurzeleintrittszone leicht afficirt.

Hintere Wurzeln links fast frei, rechts vereinzelte degenerirte Fasern, welchen in der Wurzeleintrittszone einzelne schwarze Schollen entsprechen.

Die vorderen Wurzeln, sowie Vorderstranggrundbündel und vordere Commissur bei weitem spärlicher degenerirt als in tieferen Abschnitten.

Das *Krause*'sche Respirationsbündel beiderseits mässig degenerirt. (Siehe Tafel I, Fig. 2.)

Zweite und erste Cervicalwurzel:

Befund in den *Goll*'schen Strängen wie in den tieferen Segmenten. Im Burdach: rechts eine kleine Gruppe von Schollen im medialen Antheil der Wurzeleintrittszone, links nach innen von der Wurzeleintrittszone mässig reichliche Schollen.

Hintere Wurzeln weisen links Spuren von Degeneration auf. Rechts sind sie intact.

Im Respirationsbündel mehrere degenerirte Fasern. Die intramedialen Antheile der vorderen Wurzeln und ihre im Vorderhorn laufenden Fasern leicht afficirt.

Betrachtet man die nach *Pal*'scher Methode angefertigten Präparate, so findet man den rechten Goll stark gelichtet, den linken etwas weniger, im linken Burdach kaum eine Andeutung von Lichtung. Das *Schultze*'sche Bündel zeigt normalen Fasergehalt. Das Fasernetz in den Hinterhörnern ist gut erhalten. (Siehe Tafel II, Fig. 2.)

e) Medulla oblongata *(Marchi)*.

In der Höhe der Hinterstrangskerne, namentlich um den Kern des zarten Stranges beiderseits kleine Gruppen schwarzer Schollen. Im nächst höheren Abschnitt finden sich im Corpus restiforme vereinzelte Degenerationszeichen. Im Areal der Kleinhirnseitenstrangbahn die Schollen etwas zahlreicher, ebenso in der Schleifenkreuzung.

Die Pyramidenkreuzung ist frei. Die Zellen des Hypoglossus erscheinen geschwärzt; die aus denselben austretenden Fasern enthalten im intramedialen Antheile vereinzelte Schollen.

Die Markscheidenfärbung der Schnitte aus dieser Höhe ergibt keinen deutlichen Ausfall an Fasern.

2. Kleinhirn.

Die Untersuchung erstreckte sich auf die Kleinhirnrinde, Marksubstanz, Kleinhirnkerne und Kleinhirnstiele, wobei sowohl die Me-

thode von *Marchi*, als die von *Pal* und *van Gieson* zur Anwendung gelangte. Wegen der hochgradigen Zerstückelung des Kleinhirns bei der Section war eine genaue Orientirung und Anfertigung schöner, grössere Flächen zur Ansicht bringender Präparate, schwierig.

a) Kleinhirnrinde:

Auffallende Veränderungen sind in den guirlandenförmigen Bündeln zu constatiren. Viele dieser Associationsfasern erscheinen im *Marchi*-Präparate von reihenförmig angeordneten schwarzen Schollen durchsetzt, dazwischen auch, insbesondere um die Gefässe, zahlreiche gröbere Schollen, welche Körnchenzellen entsprechen. Vereinzelte Körnchenzellen lassen sich auch in der Körnerschichte der Rinde nachweisen. Die Degeneration der eben beschriebenen Fasern erstreckt sich bis in die feinsten Markleisten, welche in die Läppchen aufsteigen. (Siehe Tafel I, Fig. 3.)

Die Betrachtung der nach *Pal* gefärbten Präparate lehrt uns, dass in der subcorticalen Schicht eine deutliche Rarefication der Fasern stattgefunden hat, sie ist insbesondere in den aufsteigenden Markästen ausgeprägt. Auch das feinste Fasernetz in der Körnerschicht ist nur andeutungsweise vorhanden; man kann bei Vergleich mit normalen Rindenschnitten eine unzweifelhafte Atrophie in dieser Gegend constatiren.

An den sonstigen Elementen der Kleinhirnrinde sind kaum welche pathologische Veränderungen wahrnehmbar, am ehesten scheinen noch die Purkynje'schen Zellen an Zahl vermindert.

Van Gieson-Präparate lassen normale Beschaffenheit der Gefässe und nur unbedeutende perivasculäre Zellinfiltration erkennen. Bindegewebsvermehrung ist nicht mit Sicherheit festzustellen.

Diese Befunde an der Kleinhirnrinde und subcorticalen Schicht erstrecken sich ziemlich gleichmässig über das ganze Kleinhirn.

b) Marksubstanz:

Nach *Marchi* findet man an Schnitten durch die Marksubstanz des Wurmes vereinzelte Fasern auf längere Strecke degenerirt. Die Markscheidenfärbung ergibt, dass die Nervenfasern auffallend markarm sind und aus diesem Grunde sich ziemlich schlecht mit Hämatoxylin färben. Die *van Gieson*-Methode lässt aber auch hier nur eine unbedeutende Vermehrung des Bindegewebes, hingegen eine deutliche Erweiterung, vielleicht auch eine Vermehrung der Gefässe erkennen.

Zellige Infiltration der Gefässwände oder perivasculäre Anhäufungen von Rundzellen sind nicht vorhanden.



c) Kleinhirnkerne:

Nach der *Marchi*-Methode erscheint die Umgebung der Nuclei dentati hochgradig verändert. Man sieht an allen Schnitten aus dieser Gegend eine massige Anhäufung von schwarzen Körnern in dem an die convexe Fläche des gezahnten Kernes stossenden Antheil des Vliesses. Bei starker Vergrösserung erkennt man unter diesen Körnern zweierlei Elemente, und zwar sind es überwiegend Körnchenzellen, der Rest entspricht degenerirten Nervenfasern.

Einzelne Schwärzungen findet man auch innerhalb des grauen Bandes, aber diese treten gegen die obigen sehr zurück. In den perivasculären Räumen findet man die Körnchenzellen etwas reichlicher.

An nach *Pal* gefärbten Schnitten ist noch gar keine Lichtung nachweisbar, hingegen sieht man mit starker Vergrösserung, dass die Markscheiden im Zerfall begriffen sind.

Die Ganglienzellen des grauen Bandes erscheinen nach *Marchi* geschwärzt, nach *Pal* pigmenthältig, lassen jedoch keine pathologische Veränderung, wie: Schrumpfung, Vacuolenbildung etc. wahrnehmen.

Der Dachkern (Nucleus tegmenti) wurde leider nur nach *Pal*'scher Methode untersucht, nach welcher sich die Markscheiden um den Kern herum bei schwacher Vergrösserung scheinbar gut erhalten darstellen. Bei starker Vergrösserung sieht man auch hier Quellung und Zerfall der Markscheiden, so dass ich den Eindruck gewonnen, dass auch hier, wie beim Nucleus dentatus frische Veränderungen bestehen.

Dasselbe gilt vom Nucleus globosus und Embolus, an welchen nur die Markscheidenfärbemethode in Anwendung kann.

d) Kleinhirnstiele:

Beiderseits nur vereinzelte Schollen wahrnehmbar, welche in der Gegend des unteren Kleinhirnschenkels sich vorfinden.

3. Grosshirn.

Es wurden nur einzelne Partien desselben einer Untersuchung unterzogen, und zwar die Brücke, die Grosshirnstiele und Grosshirnrinde aus dem Stirn- und Seitenlappen.

Es waren weder nach *Marchi*, noch nach *Pal* irgendwelche Abweichungen von der Norm constatirbar. Aus diesem Grunde wurde die Verarbeitung sonstiger Antheile des Grosshirns unterlassen.



4. Periphere Nerven.

Zur Untersuchung gelangten Ischiadicus und Peroneus. Die *Marchi*-sche Methode wies keinerlei frische Degeneration dieser Nerven auf.

An nach *Pal* gefärbten Schnitten im Ischiadicus deutlicher Fasernausfall zu sehen — Product einer älteren Degeneration.

Das Resumé der in extenso angeführten Befunde lässt sich folgendermassen formuliren:

Die Erkrankung des Rückenmarkes betrifft hauptsächlich die Hinterstränge und die intramedullären Antheile der hinteren Wurzeln, weniger die vorderen Wurzeln und den Vorderseitenstrang. Am stärksten afficirt erscheinen die hinteren Wurzeln des Sacral-, Lenden- und unteren Brustmarkes auf der rechten Seite, während linkerseits die Degeneration der Hinterwurzeln dieser Segmente, mit einziger Ausnahme der stark betroffenen fünften Lendenwurzel, viel weniger ausgesprochen ist.

Die in der weissen Substanz der Hinterstränge sichtbaren Degenerationsfelder entsprechen den Bildern bei initialer Tabes *(Pierret, Strümpell, Pick, Krauss, Borgherini, Pineles).* So findet man die mittlere Wurzelzone von überaus reichlichen Schollen durchsetzt, welche sich auch noch auf den medialsten Abschnitt der hinteren Wurzelzone erstrecken. Hingegen erscheinen die ventralen Hinterstrangsfelder und zum Theil die hinteren äusseren Felder relativ frei. Es sind wohl auch in diesen Abschnitten einzelne schwarze Schollen zu finden, aber nur sehr spärlich. Das dorso-mediale Sacralbündel ist im Sacralmark ganz frei, im Lendenmark im dorsalen Antheil ziemlich stark betroffen.

Bemerkenswerth ist auch das reichliche Vorhandensein von Fettkörnchenzellen innerhalb der mittleren Wurzelzone und der hinteren Wurzeln.

In den Hinterhörnern sind gleichfalls krankhafte Veränderungen zu constatiren, aber diese sind nur mehr stellenweise so frisch, dass man sie mit der *Marchi*-Methode nachweisen kann. Ueberwiegend sind es bereits ältere Degenerationen, die wenn auch spärlich, so doch mit der Markscheidenfärbemethode erkennbar sind.

Die *Lissauer*'sche Randzone ist im Lendenmark beiderseits gelichtet, rechts mehr als links; die *Clarke*'schen Säulen lassen das feine Fasernetz um die Ganglienzellen theilweise vermissen, d. h. es ist entschieden faserärmer, als es der Norm entspricht, namentlich auf der rechten Seite. (Siehe Tafel I, Fig. 1.)



Von Interesse ist auch das Verhalten der hinteren Commissur. Diese erscheint in unserem Falle ganz frei von Degeneration, was doch bei der Annahme, dass in ihr hintere Wurzelfasern verlaufen *(Bechterew, Lenhossek, Edinger)* nur dann erklärlich wäre, wenn wir annehmen, dass es absteigende hintere Wurzelfasern höherer Rückenmarksabschnitte sind.

Schon *Flechsig* beschreibt an Querschnitten des Rückenmarkes longitudinal getroffene Fasern, die aus der Tiefe des Septum medianum stammen und in die hintere Commissur eingehen, deren dorsale Fasern sie bilden.

Redlich hat sie auch gesehen und *Marburg* hat sie bis in die Hinterhörner verfolgen können. Er hält sie für absteigende Fasern, welche durch die »ventrale Ueberwanderungszone« zur Medianlinie gelangen, sich dort kreuzen und zur hinteren Commissur aufsteigen. Ich habe sie gleichfalls in meinen Befunden erwähnt, und konnte constatiren, dass sie an der Degeneration nicht theilnehmen.

Im Brustmark lässt sich eine Abnahme des krankhaften Processes nachweisen. In den vier unteren Segmenten sind noch die rechtsseitigen Wurzeln ziemlich intensiv degenerirt, während linkerseits kaum eine Andeutung des Zerfalls vorliegt. In den nächst höheren Abschnitten ist gerade das Gegentheil nachzuweisen, indem die Hinterwurzeln der linken Seite einer mässig starken Degeneration verfallen sind, bei fast vollständiger Intactheit der rechtsseitigen.

Die Degenerationsfelder der mittleren Wurzelzone des Lendenmarkes erscheinen hier nach innen und dorsalwärts gerückt, während in den Burdach'schen Strängen neue Degenerationen auftreten, links deutlicher als rechts, entsprechend dem Verhalten der Hinterwurzeln.

Die Degenerationsfiguren im Brustmark entsprechen vollständig den von *Redlich* beschriebenen. Sie haben die Form länglicher Streifen, welche je nach der Entfernung von den sie bedingenden Wurzeldegenerationen mehr lateral- oder medialwärts im *Burdach* sich vorfinden.

Auch im Halsmark erscheinen noch einzelne Wurzeln partiell degenerirt, überwiegend auf der linken Seite.

Entsprechend den bis jetzt beschriebenen Wurzeldegenerationen finden sich im Hinterstrang des Halsmarkes beide Goll'schen Stränge bis an das ventrale Hinterstrangsfeld mit schwarzen Schollen erfüllt; in hinteren Antheilen und rechts mehr als links.

Im *Burdach* findet man combinirte Degenerationsfiguren, indem sie zum Theil noch dem oberen Brustmark entstammen, zum Theil

den Cervicalwurzeln entsprechen. Auch hier ist die Erkrankung im Sinne *Marie-Redlich*'scher Wurzelterritorien ausgebreitet. Es ist auch hervorzuheben, dass die hinteren Wurzeln, mit Ausnahme einiger Sacralwurzeln, durchwegs in ihren extramedullären Antheilen intact waren.

Es bleibt noch das Verhalten des Vorderseitenstranges und der vorderen Wurzeln zu besprechen. Im Halsmark finden sich im Vorderstrang, wie auch in den Seitenstranggrundbündeln vereinzelte Schollen, welche nach unten immer mehr zunehmen und im obersten Brustmark halbkreisförmig gruppirt die Vorderhörner umgeben. Noch weiter unten circa im fünften und sechsten Brustmark findet man die eben erwähnten Schollen mehr nach aussen von den Vorderhörnern, und zwar in der Pyramidenvorderstrangsbahn und in Randpartien der Seitenstranggrundbündeln. Im Lendenmark sind nur noch ganz vereinzelte Schollen im Vorderseitenstrang sichtbar. Die vorderen Wurzeln sind intramedullär, sowohl im Hals- als Lendenmark beiderseits in Zerfall begriffen; man kann sie auch in die Vorderhörner verfolgen, wo sie ihren Weg mit feinen, reihenförmig angeordneten Schollen verzeichnen. Es handelt sich somit nicht um eine systematische Degeneration, sondern um Erkrankung einzelner Fasern, die auf dem Wege von den Vorderhornzellen zu den vorderen Wurzeln, durch die eben genannten Abschnitte des Vorderseitenstranges und die vordere Commissur verlaufen.

An den Ganglienzellen der grauen Substanz konnten keinerlei Veränderungen, die Schwärzung des Plasmas ausgenommen, nachgewiesen werden.

Das Verhalten der Blutgefässe ist insoferne von Interesse, als sie in ihren Wandungen verdickt, und in ihrem Lumen verengt erscheinen. Vollständige Obliteration eines Gefässes war nicht zu finden.

In Bezug auf die weichen Rückenmarkshäute war weder makro- noch mikroskopisch eine auffallende Verdickung oder Infiltration wahrzunehmen.

Das Kleinhirn zeigte Befunde ziemlich einheitlicher Natur. Es handelt sich nämlich um Erkrankung der an die graue Substanz grenzenden Markgebiete. Es sind dies: die guirlandenförmigen Associationsbündel und die Faserschicht in der nächsten Umgebung der Kerne. Für die Umgebung der Nuclei dentati steht die Läsion sicher, betreffs der übrigen Kerne konnte ich leider einen bestimmten Beweis nicht erbringen, weil ich versäumt habe, sie nach der *Marchi*-Methode zu untersuchen. Nebst frischer Degeneration mit reichlicher Körnchenzellenbildung ist ein Ausfall an feinen Fasern der Kleinhirnrinde zu



constatiren, wodurch das Fasernetz der Körnerschicht, sowie die Nervenbündel der Markäste starke Lichtungen aufweisen. Die Gefässe erscheinen eher erweitert als in ihrer Wandung verdickt. Besonders ist zu vermerken, dass keine secundäre Degeneration der Fasersysteme, welche das Kleinhirn mit den anderen Centralorganen verbinden, auffindbar war.

Nachdem ich die, bei der Untersuchung erhobenen Befunde ausführlich beschrieben habe, gehe ich an die kritische Betrachtung des Falles, wobei sowohl das pathologisch-anatomische, als klinische Interesse gewürdigt werden soll.

Die Degeneration der Hinterstränge und der Hinterwurzeln entspricht in ihrer Gestaltung derjenigen bei Tabes, und zwar in den initialen Fällen, wie sie aber auch bei progressiver Paralyse mit Betheiligung der Rückenmarkshinterstränge beobachtet wird.

Der vorliegende Fall hat, wie schon bei Besprechung der Krankheitssymptome erörtert wurde und wie sich aus dem mikroskopischen Grosshirnbefund ergeben hat, mit der Paralyse nichts gemein; die in der Krankengeschichte erwähnte Sprachstörung, wie auch Rechenfehler bei Ausführung von Rechenexempeln, sind nicht ausreichend, eine derartige Auffassung des Krankheitsbildes zu motiviren.

Aber auch für reine initiale Tabes waren die klinischen Erscheinungen nicht durchweg charakteristisch. Als eigentliche Tabessymptome waren nur: Fehlen der Patellarreflexe, Störung des Muskelsinnes *(Romberg)* und Ataxie vertreten. Es fehlte hingegen Reactionslosigkeit der Pupillen, Analgesie, Opticusatrophie. Incontinentia urinae et alvi stellte sich erst wenige Wochen vor dem Tode ein. Dieses unvollständige Symptomenbild ist jedoch zum Theil auf Grund des anatomischen Befundes verständlich. Das *Argyll-Robertson*'sche Symptom wird von den meisten Autoren auf eine Betheiligung des Cervicalmarkes bei Tabes bezogen *(Rieger-Forster)*, welches in unserem Falle nur sehr geringe primäre Erkrankung aufwies; der Mangel einer groben Störung der Temperatur- oder Schmerzempfindung ist mit den relativ gut erhaltenen Hinterhornfasern in der Substantia spongiosa in Einklang zu bringen.

Nur in den *Clarke*'schen Säulen ist ein Ausfall des feinen Fasernetzes und zwar vorwiegend halbseitig festgestellt worden, wodurch die Impulse für die Kleinhirnseitenstrangbahn eine Einschränkung erlitten haben dürften.

Erwähnen möchte ich noch, dass das *Krause*'sche Respirationsbündel im oberen Halsmark ziemlich reichliche Degene-

rationen aufweist, was die ungleichmässige und schlecht coordinirte Respiration bedingt haben könnte.

Im Kleinhirn fanden wir mehrere Krankheitsherde, welche ihrer pathologisch-anatomischen Natur nach, als acuter Degeneration verfallen, zu betrachten sind.

Hiermit wäre eine ziemliche Uebereinstimmung in der Natur, wie auch in der zeitlichen Entwicklung des krankhaften Processes in den beiden erkrankten Centralorganen festgestellt.

Die im Leben bestandenen Krankheitserscheinungen sind zufolge unserer früheren Ausführungen und der nunmehr vorliegenden anatomischen Befunde in ganz richtiger Weise gedeutet worden. Wir unterschieden die ataktischen Symptome in die durch Leitungsunterbrechung der centripetalen Bahnen bedingten — wofür wir in der Hinterstrangs- und Hinterwurzelerkrankung des Rückenmarkes die geforderte Bestätigung fanden und in die vom Cerebellum veranlassten. Letztere dürfen wir jetzt zwanglos auf die acute Degeneration um die gezahnten Kerne und wohl auch um die übrigen Kleinhirnkerne zurückführen.

In der Krankengeschichte des Falles finden wir öfters verzeichnet, dass Schwindel und Erbrechen zeitweise sistirten, um nach einigen Tagen wiederzukehren. Wir erblicken darin die, von *Luciani* constatirte Compensationsfähigkeit des Kleinhirns bei Erkrankung einzelner Abschnitte. Auch zeigte die Betrachtung der nach verschiedenen Methoden angefertigten Kleinhirnpräparate, dass nebst ganz frisch erkrankten Fasern, auch ältere Veränderungen vorliegen. Man könnte demnach annehmen, dass, so oft eine Anzahl von Fasern der Degeneration verfallen war, Schwindel und Erbrechen sich eingestellt haben, bis nach einiger Zeit andere Fasergruppen die Function der in Wegfall gekommenen übernommen haben. Erfolgt nun eine neue Attaque, so treten die erwähnten Symptome wieder auf.

Was die Herkunft der Muskelschwäche (Asthenie) betrifft, so kommen zwei Auslegungen in Betracht, entweder leiten wir dieselbe, der Ansicht *Luciani's* folgend, von der Kleinhirnaffection ab, oder aber wir beziehen sie auf die Erkrankung der vorderen Wurzeln, welche in unserem Fall gleichfalls nachgewiesen wurde.

In ätiologischer Beziehung ist die Klärung des Falles schwierig. Derartige ausgedehnte primär degenerative Processe entwickeln sich, wie man auf Grund der Vorarbeiten weiss, im Gefolge allgemeiner Erkrankungen des Organismus, im Speciellen durch schwere Alterationen des Stoffwechsels. Zu diesen zählen: Intoxicationen im weiteren Sinne des Wortes, also: Vergiftungen, Infectionen, specifische Stoff-

wechselerkrankungen, z. B. Diabetes, Anämie, ferner: Kachexie, Tuberculose, und die Gefässerkrankungen, vorzugsweise die Arteriosklerose.

Im vorliegenden Falle kommt von all diesen Eventualitäten nur die Arteriosklerose, der Marasmus und die Tuberculose in Betracht,

Es sind in den letzten Jahren von mehreren Autoren krankhafte Veränderungen im Rückenmark, insbesondere in den Hintersträngen, im Senium, sowie bei senilem Marasmus beschrieben worden. *Démange* fand im Rückenmark der Greise in mehreren Fällen perivasculäre Sklerosen, durch welche das umgebende Nervengewebe zum Schwunde gebracht wurde. Ihr Sitz waren vornehmlich die Seitenstränge, weniger die Hinterstränge.

Redlich hebt gleichfalls hervor, dass die im Gefolge der Arteriosklerose auftretende Erkrankung des Rückenmarkes sich in Sklerosirung des Gewebes in der Umgebung der Gefässe äussert und hauptsächlich auf die ventralen Theile der Hinterstränge sich beschränkt. Aehnliche Befunde erhob *Fürstner* am senilen Rückenmark.

Nonne fand in zehn untersuchten Fällen die Glia erheblich gewuchert, die Blutgefässe theils vermehrt, theils in ihren Wandungen mehr oder weniger stark verdickt und im Lumen verengt. Die Nervenfasern erschienen an vielen Stellen durch die gewucherte Glia erdrückt. Am stärksten ausgesprochen waren diese Verhältnisse in den *Goll*'schen Strängen und in den mittleren Wurzelzonen. In den hochgradigsten Fällen waren diese Veränderungen so stark, dass sie ein diffuses Aussehen gewannen, in weniger weit vorgeschrittenen Fällen jedoch war es unverkennbar, dass eine Gruppirung um die Gefässe stattfand.

Etwas anders lauten die Angaben von *Sander*; nach ihm betreffen die schweren Formen seniler Degeneration vorzugsweise zuerst die Randpartien des Rückenmarkes und die hier verlaufenden Kleinhirnbahnen. Auch die Pyramidenseitenstränge sind nach *Sander* ein Prädilectionsort seniler Degenerationsprocesse. Die Erkrankung der Hinterstränge tritt weit mehr zurück.

Was unseren Fall betrifft, so ist die Degeneration mehr acuter Natur, als es den geschilderten Altersveränderungen entspricht; fanden sich doch zahlreiche Körnchenzellen und *Marchi*-Schollen in degenerirten Partien, ferner sind die Seitenstränge und Randpartien fast ganz frei, auch die Anordnung der Degeneration um die Gefässe ist nirgends zu sehen. Allerdings müssen wir hervorheben, dass die arteriosklerotischen Veränderungen der Gefässe, und zwar Wandverdickuug und Lumenverengerung stellenweise, besonders im Lendensegment, deutlich ausgesprochen waren.



Was das Verhalten der Centralorgane bei Tuberculose betrifft, so belehren uns darüber Berichte von *Pal, Summa, A. Pick, Becker, Ransohoff.* Ersterer fand in zwei nach der Hämatoxylinmethode untersuchten Fällen von chronischer Tuberculose bei Potatoren eine Degeneration der *Goll*'schen Stränge im Halsmark, eine Degeneration mehrerer Wurzeln, sowie eine partielle Erkrankung der *Lissauer*'schen Randzone im Lendenmark. *Summa* beschreibt nur minimale und ganz diffuse Degenerationserscheinungen am Rückenmark; die hinteren Wurzeln und die vordere Commissur zeigten etwas dichtere Häufung der *Marchi*-Schollen. *Pick* berichtet über einen Fall von Tuberculose mit Degeneration des *Schultze*'schen Kommabündels. *Becker* constatirt in einem von zwei untersuchten Fällen eine, mit der *Marchi*-Methode nachweisbare, Degeneration der Hinterstränge, der Hinterwurzeln und deren Eintrittszonen. Ueber eine grössere Untersuchungsreihe verfügt *Ransohoff.* Er untersuchte Rückenmarke von Geisteskranken, welche auch an Tuberculose litten, und hat unter elf Fällen achtmal einen ziemlich gleichartigen Befund erhoben. Dieser lautet: »Die weisse Rückenmarkssubstanz, besonders die langen Bahnen erleiden bei der tuberculösen Lungenaffection häufig eine Schädigung, die sich anfangs nur in *Marchi*-Veränderungen, später in Zerfall, Körnchenzellenanhäufung und Gliavermehrung äussert. Die Erkrankung ist in den Hintersträngen am stärksten im Halsmark, in den Pyramiden im oberen Lendenmark ausgeprägt. Die extramedullären Theile der Wurzeln sind nirgends ergriffen.«

Aus unserem Laboratorium wird demnächst eine Arbeit erscheinen, in der die Veränderungen der Centralorgane bei Polyneuritis, speciell bei solcher im Gefolge von Tuberculose, geschildert werden, aus welchen hervorgeht, dass die Hinterstränge bei Phthise eine Degeneration ziemlich acuter Natur erfahren können.

Ein genauer Vergleich der obigen Befunde mit denen, welche in unserem Falle erhoben wurden, ergibt vielerlei Unterschiede; ich erwähne nur das Fehlen einer systematischen Degeneration der Pyramiden, die Art und Localisation der Veränderungen in den Hintersträngen, das Vorhandensein einer Kleinhirnerkrankung, sowie die sonst kaum beobachtete Ausbildung ausgesprochener klinischer Symptome. Wenngleich es somit nicht feststeht, dass der geschilderte Rückenmarks-Kleinhirnprocess durch die Lungentuberculose der Patientin veranlasst wurde, so kann doch eine solche Auffassung nicht ganz von der Hand gewiesen werden. Man könnte sich vorstellen, dass ein, in Folge des senilen Marasmus und Arteriosklerose in seiner Widerstandsfähigkeit herabgesetztes Nervensystem umso leichter der deletären

Wirkung der tuberculösen Toxine verfällt. Wir sind auch in der Lage, einen analogen Krankheitsfall, den *Ransohoff* in der früher citirten Arbeit erwähnt, anzuführen.

Eine psychotische Frau von 55 Jahren, welche an Arteriosklerose und Phthise laborirte, bot das Bild eiuer acuten Ataxie. Nach dem Tode fand sich bei der mikroskopischen Untersuchung des Rückenmarkes mit der *Marchi*-Methode eine starke Degeneration in den Hintersträngen in sämmtlichen Abschnitten des Rückenmarkes, namentlich im Goll des Halsmarkes.

Indem wir vorläufig die Aetiologie unseres Falles als ungeklärt bezeichnen müssen, so hoffen wir doch, dass weitere Beobachtungen über diesen Gegenstand doch noch nachträglich das Verständniss der hier massgebenden Factoren ermöglichen werden.

Die wesentliche Bedeutung dieses Falles liegt nun aber in der gleichzeitig bestehenden Erkrankung des Kleinhirns und der Rückenmarkshinterstränge, wie auch in der Art des pathologisch-anatomischen Processes.

In der Literatur konnte ich nur eine einzige hiehergehörige Veröffentlichung auffinden. Diese stammt von *Jellinek*, und ist aus dem Laboratorium Prof. *Oppenheim's* hervorgegangen.

Er berichtet über sechs Fälle abgelaufener Tabes, bei welcher das Kleinhirn untersucht wurde, und fand: 1. Schrumpfung der Zellen im Corpus dentatum. 2. Schwund der markhaltigen, das Corpus dentatum senkrecht durchziehenden Fasern. 3. Schwund der feinen und feinsten Fäserchen in den Läppchen der Kleinhirnhemisphären (Associationsfasern). 4. Schrumpfung und theilweisen Schwund der Gefässe im Corpus dentatum. Diese Befunde wurden von *Jellinek* an *Weigert*- und Carminpräparaten erhoben.

In unserem Fall haben wir Befunde, welche den in Punkt 3 geschilderten entsprechen, indem die Associationsfasern dort thatsächlich zum Theil geschwunden, zum Theil im Zerfall begriffen waren. Es ist nur noch hinzuzufügen, dass auch das feine Netzwerk der Körnerschicht Ausfall der Fasern aufweist, wie dies von *Meyer* in Fällen von progressiver Paralyse seinerzeit beschrieben wurde.

Die übrigen in den Befunden *Jellinek's* beschriebenen Veränderungen fehlen in unserem Fall, was in der Frische des Krankheitsprocesses hinreichende Erklärung findet. Neu ist in vorliegendem Falle die Degeneration des Vliesses, in der Umgebung des Nucleus dentatus. Diese ist jünger, als die in der subcorticalen Schichte, was aus dem grösseren Reichthum an Körnchenzellen und relativ gut erhaltenen Nervenfasern bei *Pal*'scher Färbung erhellt.

In der Marksubstanz des Wurmes fanden sich einige degenerirte, auf grösserer Strecke sichtbare Fasern vor, deren Bedeutung und Abstammung noch weiter unten zur Sprache kommen wird.

Es ist bemerkenswerth, dass die Erkrankung der erwähnten Kleinhirngebiete sich nicht auf die Marksubstanz der Kleinhirnhemisphären, beziehungsweise des Wurmes fortsetzt, mithin keine secundäre Degeneration zur Folge hat.

Diese Thatsache dürfte darin ihre Erklärung finden, dass es zum Theile selbstständige Fasergebiete sind, welche betroffen wurden (Associationsbündel, Netzwerk in der Körnerschichte), zum Theil Endzweige der centripetalen Neurone: Vliess. In letzterem finden sich Verästelungen der Olivenfasern, welche nach den heutigen Anschauungen in den Zellen der Oliven entspringen und das Corpus dentatum von aussen einhüllen.

Die vorhin erwähnten, spärlichen Fasern, welche degenerirt durch das Corpus trapez. des Wurmes verlaufen, möchte ich als directe Fortsetzung der Hinterstränge ansehen. Wie bekannt, hat *Hoche* bereits angegeben und *v. Söldner* die Angaben bestätigt, dass ein Theil der Hinterstrangbahnen, ohne in den Hinterstrangkernen zu endigen, direct in das Cerebellum eingeht. Auch der Weg, den diese Fasern im verlängerten Mark nehmen, entspricht ganz demjenigen, wie er von *Hoche* beschrieben wird. Man kann sie in der Schleifenkreuzung, später in der Kleinhirnseitenstrangbahn nachweisen, mit welcher sie als Bestandtheil des Corp. restiforme das Kleinhirn erreichen.

Was sonst in der Literatur unter der Flagge »spinal-cerebellare Ataxie« segelt, das sind ausnahmslos anatomisch nicht controlirte Fälle. So z. B. der Fall von *Paravicini* (Klinik *Erb*), welcher ein Kind betrifft und vom Autor als Combination *Marie*'scher cerebellarer und spinaler *Friedreich*'scher Ataxie aufgefasst wird.

Die Literatur der Fälle initialer sowie paralytischer Tabes, welche bis zum Jahre 1897 publicirt wurden, findet man bei *Redlich*. Er beschäftigte sich mit diesen Fällen um die Frage zu beantworten, ob die Ausbreitung der tabischen Hinterstrangdegeneration nach Wurzelterritorien, also segmentweise erfolge, oder nach Systemen des Hinterstranges im Sinne von *Strümpell-Flechsig*.

Die wenigen Fälle, die darüber Auskunft geben konnten, zeigten so grosse Differenzen in den Degenerationsbildern, dass ihre kritische Sichtung ein positives Ergebniss weder für die eine, noch für die andere Auffassung zeitigen konnte.

Von den seither bekannt gewordenen Fällen wären zu nennen: die Fälle incipienter Tabes von *Schaffer* und der einer monoradi-



culären Tabes von *Cassirer* und *Strauss*. Diese Autoren bekennen sich auf Grund der von ihnen vorgebrachten und discutirten Befunde als Anhänger der electiven Theorie.

Unser Fall dürfte auch geeignet sein, von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet zu werden.

Wenn wir zunächst das Lendenmark vornehmen, so sehen wir, dass auf der linken Seite, wo der Process frischer ist, als rechterseits, vorwiegend die mittlere Wurzelzone ergriffen ist. Die mediane Zone, sowie die vordere Wurzelzone enthalten nur vereinzelte Schollen, ebenso ist die hintere mediane Wurzelzone fast ganz frei.

Diese Configuration liesse sich ganz gut mit dem von *Flechsig* entworfenen Bilde über initiale tabische Affection im Lendenmark in Uebereinstimmung bringen.

Auf der rechten Seite ist der Process vorgeschrittener; es erscheint nebst der mittleren Wurzelzone auch die hintere, mediale Wurzelzone, mit Ausnahme des lateralsten Abschnittes erkrankt. Damit ist gesagt, dass das dorso-mediale Sacralbündel von der Degeneration nicht ausgenommen ist. Das erwähnte Freibleiben des lateralen Theiles des hinteren, äusseren Feldes wird durch folgende Betrachtung erklärt:

Flechsig's entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen, sowie experimentelle Wurzeldurchschneidungen und auch Degenerationen einzelner Wurzeln haben ergeben, dass in diesem Gebiete Hinterwurzelfasern enthalten sind. *Marburg* beschreibt im hinteren äusseren Feld »absteigende Fasern der lateralen Hinterstrangspartie«, aus der sich dann die Fasern medianwärts wenden, und nennt sie »dorsale Ueberwanderungszone«. »Ihrer Qualität nach sind die Fasern wahrscheinlich exogen und endogen, kurze und lange Elemente.«

In unseren Befunden ist festgestellt, dass die fünfte rechte Lendenwurzel relativ wenig erkrankt ist und dass von hier aus bis zur neunten Dorsalwurzel das hintere äussere Feld im lateralen Abschnitte gut erhalten ist, auch keine Schollen enthält. Und so glauben wir, dass in diesem Felde die gesunden Fasern der fünften Lendenwurzel aufsteigend verlaufen, und in der Höhe des unteren Brustmarkes in der grauen Substanz der Hinterhörner verschwinden; wenigstens spricht die allmälige, während des Aufstieges sich vollziehende Abnahme dieses Fasergebietes für diese Anschauung.

Zum Theil dürften darin absteigende Elemente enthalten sein, wie sie von *Marburg* nachgewiesen wurden, welche sich dann medianwärts wenden, was sich mit dem vollständigen Freibleiben des dorsomedialen Sacralbündels im Sacralmark gut vereinen lässt.



Diese Erklärung würde demnach mit der *Marie-Redlich*'schen Auffassung des tabischen Processes, als einer segmentalen Wurzelterritorialerkrankung, in Einklang stehen.

Für diese Theorie würde auch sprechen die deutlich ausgeprägte Asymmetrie in der Läsion der Hinterwurzeln und des Hinterstranges. Hat das schädigende Agens eine besondere Affinität zu bestimmten Wurzelfasern, so ist es nicht gut verständlich, dass der Process auf der einen Seite um soviel vorgeschrittener sich erweist, als auf der anderen.

Auch das Verhalten des Brust- und Halsmarkes spricht zu Gunsten der segmentalen Theorie. Hier erscheinen nämlich einzelne Hinterwurzeln erkrankt, andere wieder frei, die eine stärker, die andere weniger afficirt. Auch die Anordnung der Degeneration im Hinterstrang entspricht hier den von *Redlich* beschriebenen Bildern, insbesondere reicht der von Schollen gezeichnete Degenerationsstreifen bis an den dorsalen Rand des Hinterstranges und bildet nicht, wie es den Bildern *Flechsig's* entsprechen sollte, ein kommaförmiges Degenerationsfeld nur innerhalb der mittleren Wurzelzone.

Mit vorliegender Betrachtung will ich nur constatirt haben, dass die Ausbreitung des geschilderten destructiven Processes, soweit er sich auf das Rückenmark bezieht, den Wurzelterritorien entsprechend erfolgt sein dürfte, lasse es jedoch dahingestellt, ob die spinalen Veränderungen mit denen der initialen Tabes als identisch anzusehen sind. Die Acuität des Processes, die rasche, in wenigen Tagen zur vollen Intensität erfolgte Entwicklung der Krankheitserscheinungen ist es, welche uns eine gewisse Reserve in der Classification des Falles auferlegt. *Pal* hat seinerzeit auf dieses Moment auf Grund einer eigenen Beobachtung, eine acute schwere Ataxie bei Bleivergiftung betreffend, nachdrücklich hingewiesen: er fand eben hiebei ein der initialen Tabes analoges Degenerationsfeld im Halsmarkhinterstrang.

Zum Schlusse erlaube ich mir, meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. *Pal* für die Ueberweisung des Falles, sowie für die vielfache Unterstützung bei Ausführung dieser Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

Luciani, Das Kleinhirn. 1893.

Pal, Multiple Neuritis und Tabes. Wiener Medicinische Blätter. 1894, Nr. 38.

Pierret, Sur les altérations de la substance grise de la moëlle épinière etc. Arch. de Phys. 1870.



Strümpell, Beiträge zur Pathologie des Rückenmarkes. Archiv für Psychiatrie. Bd. X.

Pick, A., Anatomische Befunde bei einseitigem Fehlen des Kniephänomens. Archiv für Psychiatrie. Bd. XX.

Krauss, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Tabes dorsalis. Archiv für Psychiatrie. Bd. XXIII.

Borgherini, Sur la nature systématique du tabes dors. Revue neurol. 1893.

Pineles, Die Veränderungen im Sacral- und Lendenmark bei Tabes dorsalis etc. Arbeiten aus dem Institute Prof. Obersteiner's. Heft 4.

Edinger, Vorlesungen über den Bau der nervösen Centralorgane.

Flechsig, Die Leitungsbahnen im Gehirn und Rückenmark des Menschen. 1876.

Marburg, Die absteigenden Hinterstrangbahnen. Jahrbuch für Psychiatrie und Neurologie. 1902, Bd. XXII.

Redlich, Pathologie der tabischen Hinterstrangserkrankung. Jena 1897.

Démange, Contribution à l'étude des scléroses médullaires d'origine vasculaire. Revue de Méd. 1884.

Redlich, Ueber eine eigenthümliche, durch Gefässdegeneration hervorgerufene Erkrankung der Rückenmarkshinterstränge. Zeitschrift für Heilkunde. 1891, Bd. XII.

Fürstner, Ueber multiple Sklerose und Paralysis agitans. Archiv für Psychiatrie. Bd. XXX.

Nonne, Rückenmarksuntersuchungen in Fällen von perniciöser Anämie. Sepsis, Senium etc. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde. Bd. XIV.

Sander, Untersuchungen über Altersveränderungen im Rückenmark. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde. Bd. XVII, S. 369.

Pal, Ueber multiple Neuritis. Wien 1891.

Summa, Ueber degenerative Veränderungen im Rückenmark bei chronischer Lungenschwindsucht. Inaugural-Dissertation. Freiburg 1891.

Becker, Ein Gliom des vierten Ventrikels, nebst Untersuchungen über Degeneration etc. Archiv für Psychiatrie. Bd. XXV.

Pick, A., Beiträge zur Pathologie.

Ransohoff, Zum Verhalten des Rückenmarkes bei der Lungentuberculose der Geisteskranken. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie. Bd. XI.

Jellinek, Ueber das Verhalten des Kleinhirns bei Tabes. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde. Bd. VI.

Mayer, Ueber Faserschwund in der Kleinhirnrinde. Archiv für Psychiatrie. Bd. XXI.

Hoche, Ueber secundäre Degeneration etc. Archiv für Psychiatrie. Bd. XXVIII.

v. Sölder, Degenerirte Bahnen im Hirnstamme bei Läsion des unteren Cervicalmarkes. Neurologisches Centralblatt. 1897, S. 308.

Paravicini, Ein Fall von spinal-cerebellarer Ataxie im Kindesalter. Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte. 1901, Nr. 10.

Schaffer, Beiträge zur Histopathogenese der tabischen Hinterstrangsdegeneration. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde. Bd. XIII.

Cassirer und *Strauss*, Tabes incipiens und Syphilis. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie. Bd. X.



Erklärung der Abbildungen auf Tafel I und II.

Tafel I. Fig. 1: Drittes Lendenmarksegment nach *Marchi*.
Fig. 2: Drittes Halsmarksegment nach *Marchi*.
Fig. 3: Horizontalschnitt durch das Kleinhirn, nach *Marchi*-Methode behandelt. Lupenvergrösserung. Degeneration um den Nucleus dentatus und an der Basis der Rindenwindungen sichtbar.

Tafel II. Fig. 1: Zehntes Dorsalmarksegment nach *Weigert-Pal* bei Lupenvergrösserung gezeichnet. Stärkere Lichtung im rechten Hinterstrang.
Fig. 2: Drittes Halsmarksegment nach *Weigert-Pal*. Goll'sche Stränge gelichtet.



(Aus Professor Ganghofner's Kinderklinik in Prag.)

Ueber Isoagglutinine beim Menschen, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters.

Ein Beitrag zur Hämagglutinationsfrage.

Von

Dr. Josef Langer.

(Hiezu 18 Tabellen im Texte.)

I.

Dem tieferen Studium des Immunitätsproblemes verdanken wir die Entdeckung einer Reihe bedeutsamer Thatsachen, die unter anderem namentlich auf die Erweiterung unserer hämatologischen Kenntnisse von förderndem Einflusse waren.

Während nun die Biologen und Pathologen auf experimentellem Wege die Lösung der bezüglichen Fragencomplexe suchen, geht das Streben der Kliniker dahin, mit Hilfe der hiebei neu gewonnenen Beobachtungsthatsachen die Diagnose zu sichern und an Stelle der üblichen symptomatischen Behandlung eine experimentell erprobte, causale Therapie zu setzen.

Ein allgemeines Interesse rief die Entdeckung des Phänomens der Bacterien- und Blutkörperchenagglutination wach; es äussert sich in der Weise, dass in Suspensionen von Mikroorganismen oder Erythrocyten der Zusatz von Blutserum diese geformten Elemente zu verschieden grossen Häufchen verklumpt und als solche zum Ausfall bringt, wodurch unter Bildung eines verschieden starken Bodensatzes eine Klärung der Flüssigkeit veranlasst wird.

Nach unseren heutigen Anschauungen sind zum Zustandekommen des Phänomens nothwendig: agglutinirendes Serum, agglutinirbare Elemente, eine gewisse Menge von Salz; auf die absolute Nothwendigkeit des letzteren haben eingehend *Joos* [1]), *Friedberger* [2]) etc. hingewiesen.

Als Ursache der Agglutinationskraft eines Blutserums nehmen wir den Gehalt von Agglutininen an, Stoffe, welche wir, wenn sie im Stande sind, die Erythrocyten derselben Species zu verklumpen, als Isoagglutinine bezeichnen, gegenüber den Heteroagglutininen, denen die Fähigkeit der Verklumpung von fremden Blutkörperchen oder Bacterien zukommt.



Zu erwähnen wären noch die Idioisoagglutinine, womit *Halban*[3]) die angeborenen Isoagglutinine bezeichnet und die Autoisoagglutinine, Stoffe, die eine Verklumpung der eigenen Erythrocyten bewirken sollen.

Als erster Beobachter der Blutkörperchenverklumpung muss *Landois*[4]) bezeichnet werden, doch gewann das Phänomen, von ihm als Conglutination benannt, erst eine weitere Beachtung durch die Entdeckung der Bacterienverklumpung mittelst Blutserum von *Gruber* und *Durham*[5]).

Während nun einzelne Autoren den Eintritt der Blutkörperchenagglutination studirten und hiebei feststellten, dass dieselbe durch Immunsera (*Bordet*[6]), Phytalbumosen (*Elfstrand*[7]), *Kobert*[8]), Chemikalien und Farbstoffe (*Blachstein*[9]), *Malvoz*[10]), durch Filtrate von Bacterienculturen (*Kraus* und *Ludwig*[11]), durch angesäuerte Zuckerlösungen (*Hedon*[12]) erfolgt, suchten andere Autoren (*Müller*[13]), *Malkoff*[14]), *Myers*[15]) vorwiegend das innere Wesen der Agglutinationsvorgänge zu ergründen.

Ich will vorerst in Kürze über die Arbeiten referiren, die auf Grund klinischer Beobachtungen über die Blutkörperchenagglutination vorliegen.

Landsteiner[16]) gewann den Eindruck, dass normales, noch mehr aber vom Kranken stammendes Serum die Fähigkeit besitzt, die Erythrocyten gesunder Menschen zu verklumpen.

In gleichem Sinne äussert sich *Shattock*[17]), der das Blutserum gesunder Menschen inactiv, das fieberhaft Erkrankter (Pneumonie, Typhus, Erysipel, acuter Gelenksrheumatismus) hingegen sehr stark agglutinirend fand.

Eine geradezu specifische Verwerthung der Erythrocytenverklumpung musste man auf Grund der Mittheilungen *Grünbaum's*[18]) erwarten, da er beobachtet hatte, dass das Serum Typhus- und Scharlachkranker die Blutkörperchen gesunder und andersartig erkrankter Menschen agglutinire, während es inactiv sei gegenüber Erythrocyten von an derselben Krankheit Leidenden.

Monaco und *Panichi*[19]), *Grixoni*[19a]) supponirten dem Hämagglutinationsphänomene eine grosse Bedeutung für Diagnose und Prognose der Malariaerkrankungen.

Das Serum sogenannter Bluterkrankungen (Chlorose, secundäre Anämien, Leukämie, perniciöse Anämie) untersuchte *Donath*[20]); er fand das Blutserum gesunder Individuen in der Regel nicht oder nur schwach agglutinirend, und er weist auf die Variabilität des Eintrittes der Agglutination durch Combinationen von Serum- und Erythrocytenarten hin.



Eine interessante Untersuchung liegt von *Halban*[3]) vor, der das Blut von Müttern und deren neugeborenen Kindern auf Agglutinine prüfte; er constatirte, dass das mütterliche Serum öfter Isoagglutinine enthalte als das kindliche, welch letzteres also von dem des Mutterserums unabhängig zu sein scheint: die eigenen Erythrocyten wurden von keinem Serum verklumpt, gegenüber Bacterien waren beide Sera ungefähr gleich stark agglutinirend wie gegenüber Erythrocyten.

Ascoli[21]) fand Agglutinine in den Seris von 17 gesunden Personen; die Erythrocyten verschiedener Individuen waren agglutinirendem Serum gegenüber verschieden empfindlich; als besonders leicht agglutinirbar erwiesen sich die Blutkörperchen bei primären und secundären Anämien; starke Agglutinationswirkung boten die Sera von Carcinoma ventriculi, Morbus Adisonii, Pneumonie, Typhus, Tuberculose; inactiv waren die Sera von fünf Chlorosen, zwei Fällen von Anchylostomum duodenale, Leberabscess, Gelenksrheumatismus, Pleuritis exsudativa, Bronchialkatarrhen, Magenkatarrhen, Bleivergiftung, acuter und chronischer Nephritis.

An einem grösseren klinischen Materiale studirte *Eisenberg*[22]) das Hämagglutinationsphänomen; er fasst seine Ergebnisse folgendermassen zusammen: Das Serum eines Individuums ist vollkommen inactiv gegenüber den eigenen Erythrocyten; unter zehn gesunden Individuen besass nur eines in seinem Serum Isoagglutinine; bei einer Anzahl verschiedenartig Erkrankter enthält das Serum Agglutinine in verschiedener Menge; die Höhe der Agglutinationskraft variirt von Fall zu Fall; die Erythrocyten von Individuen, deren Sera Isoagglutinine enthalten, verhalten sich vollkommen oder fast vollkommen refractär gegenüber Isoagglutininen jedweden anderen Ursprungs. »Das Auftreten der Agglutinine ist nicht specifisch für die betreffenden Krankheiten, sondern einfach Ausdruck der Reaction des Organismus auf die Resorption von Erythrocyten oder deren Bestandtheilen.«

Bei weiterer Fortsetzung seiner Untersuchungen fiel *Landsteiner*[23]) eine eigenthümliche Regelmässigkeit in dem Verhalten seiner untersuchten 22 Fälle untereinander auf, die er in folgende Sätze kleidet: »In einer Anzahl von Fällen agglutinirt das Serum vom Blute *A* die Erythrocyten vom Blute *B*, das Serum *B* die Erythrocyten von *A*.

In der dritten Gruppe *C* agglutinirt das Serum *C* die rothen Blutkörperchen von *A* und *B*, das Serum von *A* und *B* agglutinirt aber nicht die Blutkörperchen von *C*.«

Diese Beobachtung *Landsteiner's* muss als ein Fortschritt in der Beurtheilung des Agglutinationsphänomens bezeichnet werden, da sie uns sagt, dass unter Verwendung eines oder einiger weniger Blut-



sorten, wie es bei vielen der oben vorgeführten Untersuchungen geschah, als Testblut ein richtiger Einblick in die Agglutinationsgrösse einer Blutart nicht gewonnen werden konnte.

v. Decastello und *Sturli*[24]) haben unter Beachtung dieser *Landsteiner*'schen Serum- und Erythrocytentypen eine eingehende Untersuchung bei gesunden und verschiedenartig erkrankten Menschen durchgeführt, und sie fassen die Ergebnisse ihrer Arbeit in folgenden Sätzen zusammen: »Bei der überwiegenden Mehrzahl von gesunden und kranken Personen im Alter von mehr als sechs Monaten enthält das Serum Isoagglutinine. Das von *Landsteiner* beschriebene typische Verhalten von Serum und Blutkörperchen ist sowohl bei Gesunden als Kranken regelmässig und in gleicher Weise nachweisbar. Ausnahmen bestehen nur im gänzlichen Fehlen der Agglutinine und der specifischen Unempfindlichkeit der Erythrocyten. Der Isoagglutination kommt keinerlei diagnostische Bedeutung zu. Bei Neugeborenen und Kindern unter sechs Monaten zeigen sich sehr oft scheinbare Abweichungen vom typischen Verhalten, die sich durch die Annahme erklären lassen, dass die Agglutinine primär im Serum auftreten und secundär eine Veränderung (Immunisirung) der rothen Blutkörperchen bewirken.

Der physiologische und pathologische Blutzerfall dürfte nicht als Ursache des Auftretens der Isoagglutinine anzusehen sein. Die Geldrollenbildung hat mit der Wirkung der Isoagglutinine nichts zu thun.«

II.

Da systematische Untersuchungen des kindlichen Blutes in Bezug auf das Vorkommen von Hämagglutininen bisher nicht vorliegen, suchte ich diese Lücke auszufüllen, zumal gerade dieses Material besonders geeignet erschien, zu mehreren Punkten der Agglutinationsfrage Stellung zu nehmen.

Die Gewinnung des Serums erfolgte durch Aufbewahren von Blut in den *Vidal*'schen Standgläschen, und nur bei den jüngsten Kindern bediente ich mich spitz ausgezogener Glasröhrchen, wie sie *Engel*[41]) angibt; die letzteren müssen als recht brauchbar bezeichnet werden.

Als Testblut kamen circa 5% Blutsuspensionen in 0·85% Na Cl-Lösung zur Verwendung; die Untersuchung erfolgte in der Weise, dass je eine Oese Serum und Testblut vereinigt als hängender Tropfen beobachtet wurden.

Die Verklumpung erfolgte in allen positiven Fällen binnen 1 bis 2 Minuten, oft auch noch früher; hiebei zeigte sich nun, dass



vorsichtige Erschütterungen des Objectträgers (durch drehendes Heben und Senken um die Längs- oder Querachse, durch leises Klopfen) den Eintritt der Verklumpung beschleunigten, oft aber geradezu erst auslösten, wobei man dann nicht selten die Erythrocyten förmlich zu Haufen zusammenschiessen sehen konnte.

Zeigte sich binnen 15 bis 20 Minuten keine Verklumpung, dann blieb sie aus, auch wenn ich das Präparat mehrere Stunden im Brutschranke stehen liess. Diese längere Beobachtungsdauer ist immer rathsam beim Arbeiten mit Serumverdünnungen.

Im Allgemeinen habe ich die Ueberzeugung gewonnen, dass, wenn Agglutinine vorhanden sind, dieselben immer in solcher Concentration da sind, dass bei Anwendung gleicher Serum- und Testblutmengen ihre Wirkung baldigst und in makroskopisch sichtbarer Weise eintritt.

Mehrere Autoren *(Shattock, Ascoli, Eisenberg)* sind geneigt, die sogenannte Geldrollenbildung als einen geringen Grad der Agglutination zu betrachten.

Wie aus meinen Tabellen hervorgeht, bot manche Blutart diese Rollenbildung besonders stark sowohl mit fremden wie auch mit eigenem Serum, und dieser letztere Umstand mag gewiss Veranlassung gewesen sein, Autoisoagglutinine anzunehmen.

Betrachtet man aber solche Pseudoagglutinate genauer, so erweisen sich dieselben immer aus verschieden langen Rollen oder deren Bruchstücken zusammengesetzt, während bei der eigentlichen Agglutination die Blutkörperchen, formenlos miteinander verklebt, als zusammengeschrumpfte Masse erscheinen.

Dass diese stark ausgeprägte Rollenbildung mit dem Phänomen der Agglutination nichts zu thun hat, erhellt weiters daraus, dass manche Blutsera beide Phänomene gleichzeitig hervorrufen und dass durch »Verankerungen« die Agglutinine gebunden werden können, während die Rollenbildung hiebei unbeeinflussbar ist. Auch vermochten *v. Decastello* und *Sturli* durch Verdünnungen stark agglutinirender Sera niemals zu rollenbildenden zu gelangen.

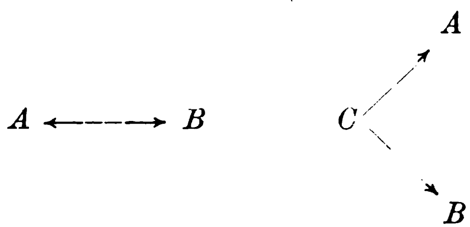
Indem ich zu meinen eigenen Versuchen übergehe, lege ich Tabelle I vor, aus deren Betrachtung sich die *Landsteiner*'schen Serum- und Erythrocytentypen ergeben. Es agglutiniren die Sera A (1, 4, 5) die Erythrocyten von B (3), das Serum B (3) agglutinirt die Erythrocyten von A (1, 4, 5); während nun das Serum C (2) die Erythrocyten von A und B (1, 4, 5 und 3) agglutinirt, werden die Erythrocyten von C (2) weder durch das Serum A (1, 4, 5) noch durch das Serum B (2) agglutinirt.



Tabelle I.*)

Das Serum von	Krankheit	Krankheitsdauer	Erythrocyten von 1	2	3	4	5	Das Serum agglutinirt die Erythrocyten von	Die Erythrocyten werden agglutinirt durch das Serum von
1	Diphtherie	1 Tag	.	.	+	.	.	3	2, 3
2	»	2 Tage	+	.	+	+	+	1, 3, 4, 5	
3	»	10 »	+	.	.	+	+	1, 4, 5	1, 2, 4, 5
4	»	11 »	.	.	+	.	.	3	2, 3
5	Angina foll.	3 »	.	.	+	.	.	3	2, 3

Folgendes Schema scheint mir das Wesen der *Landsteiner*'schen Typen leichter verständlich zu machen,



wobei die Pfeilspitze immer den positiven Effect eines agglutinirenden Serums auf agglutinable Erythrocyten anzeigt.

Der Einfachheit halber möchte ich die *AB*-Typen (reciproke Typen) als I., die *C*-Typen als II. Typus bezeichnen.

Die Existenz dieser Typen lässt sich immer wieder nachweisen, wenn man eine halbwegs grössere Anzahl von Seris und Erythrocyten untereinander untersucht.

Landsteiner zog aus diesen Ergebnissen den Schluss, dass im menschlichen Blute zwei Arten von Isoagglutininen vorkommen, in manchen Seris getrennt, in manchen aber gleichzeitig nebeneinander. Er selbst bezeichnet dieses Vorkommen von wenigen verschiedenen Agglutininen als recht merkwürdig und stellt es als befriedigender hin, wenn durch fortgesetzte Untersuchungen eine andere Deutung gefunden würde.

Auch *v. Decastello* und *Sturli* äussern sich dahin, dass das Vorkommen einer einzigen oder sehr zahlreicher agglutinirender Substanzen viel weniger merkwürdig wäre als gerade von zweien; sie vermuthen, dass diese beiden Agglutininarten aller Wahrscheinlichkeit nach zwei chemisch sehr nahe verwandte, analog gebaute (isomere oder polymere) Körper sein dürften.

*) Es bezeichnet in allen weiteren Tabellen:
+ = positiver Ausfall der Hämagglutination
. = negativer » »
* = stark ausgeprägte (Geld-)Rollenbildung.

Eine Vielheit von Isoagglutininen im Blute normaler und kranker Menschen hat *Pace*[45]) vermuthet.

Wenn ich auch, wie bereits erwähnt, die Existenz der Serum- und Erythrocytentypen *Landsteiner's* bestätigen konnte, so kam ich dennoch sehr bald zur Ueberzeugung, dass mit dem Nachweise eines einzigen Serum- und eines einzigen Erythrocytentypus keineswegs die Agglutinationsgrösse einer Blutart erschöpft ist; ich vermochte festzustellen, dass, wenn ein Serum agglutinirt, es in der Regel gleichzeitig mehrere Arten von Agglutininen aufweist, und dass agglutinable Erythrocyten nicht nur durch ein, sondern durch mehrere sowohl gleich als auch different wirkende Serumarten verklumpt werden können.

Die folgenden Tabellen II, III, IV *A* repräsentiren Hämagglutinationsbilder von einer Anzahl derzeit gesunder Individuen.

Tabelle II.

Gesunde Kinder.

Serum von Fall	Name und Alter	Erythrocyten von Fall										Das Serum agglutinirt die Erythrocyten	Die Erythrocyten werden agglutinirt durch die Sera
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
1	P., 13 J.	.	.	.	.	+	.	+	.	.	+	5, 7, 10	4, 5, 6, 7, 8
2	K., 12 »	.	.	.	.	+	.	+	.	+	+	5, 7, 9, 10	4, 5, 6, 7, 8, 10
3	B., 13 »	.	.	.	.	+	.	+	.	+	+	5, 7, 9, 10	4, 5, 6, 7, 8, 10
4	F., 13 »	+	+	+	.	.	.	.	.	+	+	1, 2, 3, 9, 10	.
5	Sp., 12 »	+	+	+	.	.	.	+	.	+	.	1, 2, 3, 7, 9	1, 2, 3, 6, 8
6	A., 13 »	+	+	+	.	+	.	+	.	+	.	1, 2, 3, 5, 7, 9	.
7	W., 11 »	+	+	+	.	.	.	.	.	+	.	1, 2, 3, 9	1, 2, 3, 5, 6, 8
8	Wo., 13 »	+	+	+	.	+	.	+	.	+	+	1, 2, 3, 5, 7, 9, 10	.
9	C., 11 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2,3,4,5,6,7,8,10
10	G., 13 »	.	+	+	.		.	.	.	+	.	2, 3, 9	1, 2, 3, 4, 8

Tabelle III.

Gesunde Erwachsene.

Serum von Fall	Name und Alter	Erythrocyten von Fall										Das Serum agglutinirt die Erythrocyten	Die Erythrocyten werden agglutinirt durch die Sera
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
1	Dr. Li., 28 J.	.	+	+	.	+	+	+	+	+	.	2, 3, 5, 6, 7, 8, 9	2, 3, 5, 6, 8, 9
2	Dr. B., 28 »	+	.	.	+	.	.	+	.	.	+	1, 4, 7, 10	1, 4, 10
3	Dr. v. R., 31 »	+	.	.	+	.	+	+	.	.	+	1, 4, 6, 7, 10	1, 4
4	Dr. Lyc., 36 »	.	+	+	.	+	+	+	+	+		2, 3, 5, 6, 7, 8, 9	2, 3, 5, 6, 8, 9
5	Dr. T., 25 »	+	.	.	+	.	.	+	.	.	+	1, 4, 7, 10	1, 4, 8
6	Wärt. G., 32 »	+	.	.	+	.	.	+	.	.	+	1, 4, 7, 10	1, 3, 4
7	» S., 30 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1,2,3,4,5,6,8,9,10
8	» J., 22 »	+	.	.	+	+	.	+	.	.	+	1, 4, 5, 7, 10	1, 4, 10
9	» B., 25 »	+	.	.	+	.	.	+	.	.	+	1, 4, 7, 10	1, 4, 10
10	» L., 58 »	.	+	.	.	.	.	+	+	+	.	2, 7, 8, 9	2, 3, 5, 6, 8, 9



Tabelle IV A.

Gesunde alte Leute.

Serum von Fall	Name und Alter		Erythrocyten alter Leute								Das Serum agglutinirt die Erythrocyten von	Die Erythrocyten werden agglutinirt durch die Sera
			1	2	3	4	5	6	7	8		
1	H.,	58 J.	.	+	.	.	+	+	+	+	2, 5, 6, 7, 8	2, 6, 8
2	L.,	61 »	+	.	+	+	+	.	+	.	1, 3, 4, 5, 7	1, 3, 4
3	Ma.,	72 »	.	+	.	.	+	+	+	+	2, 5, 6, 7, 8	2, 6, 8
4	Ml.,	54 »	.	+	.	.	+	+	+	+	2, 5, 6, 7, 8	2, 6, 8
5	Fi.,	54 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1, 2, 3, 4, 6, 8
6	Lu.,	54 »	+	.	+	+	+	.	+	.	1, 3, 4, 5, 7	1, 3, 4
7	Bsp.,	88 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1, 2, 3, 4, 6, 8
8	Ku.,	82 »	+	.	+	+	+	.	+	.	1, 3, 4, 5, 7	1, 3, 4

Bei Betrachtung dieser Tabellen ergibt sich:

1. Das gleichzeitige Vorkommen von Agglutinin im Blutserum und agglutinabler Substanz in den Erythrocyten stellt den regelmässigen, das Vorkommen von nur einer dieser beiden Substanzen den Ausnahmsbefund an menschlichem Blute dar. Der erstere fand sich unter den 27 Fällen der letzten drei Tabellen 20mal = in 74·0%, der letztere in 11·1%. respective 14·8%.

2. Der Gehalt an Agglutinin und agglutinabler Substanz schwankt individuell in recht beträchtlichen Grenzen, so dass unter Berücksichtigung dieser beiden Blutstoffe im jüngeren und mittleren Alter selten zwei vollkommen übereinstimmende Blutarten sich finden dürften, was hingegen im höheren Alter öfters der Fall zu sein scheint.

3. Agglutinin und agglutinable Substanz scheinen voneinander unabhängig zu sein rücksichtlich ihres quantitativen Vorkommens, so dass ein reichlicher Agglutiningehalt öfters mit inagglutinablen Erythrocyten und vice versa sich finden.

4. Agglutinirt ein Blutserum die Erythrocyten mehrerer Menschen, so lässt sich immer eine Mehrheit wirksamer Agglutinine nachweisen, wie aus dem Vergleiche der beiden Zahlenrubriken hervorgeht: so z. B. agglutinirt das Serum von Blut 2 in Tabelle II die Erythrocyten von 5, 7, 9, 10, während die Sera 5, 7, 10 die Erythrocyten von 2 agglutiniren. Diese Blutarten sind rücksichtlich Serum und Erythrocyten für einander I. Typen; ausserdem ist aber das Serum 2 für die Erythrocyten 9 ein II. Typus und die Erythrocyten von 2 werden ausserdem noch durch das Serum 4 und 8 agglutinirt, deren Erythrocyten von Serum 2 nicht beeinflusst werden.



Der exacte Nachweis mehrerer gleichzeitig vorhandener Agglutinine in einem Serum konnte erbracht werden durch folgenden Versuch, der unter Zugrundelegung des *Ehrlich*'schen Principes der (specifischen) Verankerung durchgeführt wurde.

Bordet[25]) wies zuerst darauf hin, dass einem normalen Serum, welches mehrere Bacterienarten (Cholera-, Typhusbacillen) agglutinirt, durch Behandlung mit einer dieser Bacterienspecies das entsprechende Agglutinin isolirt entzogen werden kann.

Malkoff constatirte weiters, dass ein Ziegenserum, welches Menschen-, Kaninchen- und Taubenblut agglutinirte, nach Verankerung durch eine dieser Erythrocyten wohl noch die beiden anderen verklumpte, während es unwirksam war gegenüber den zur Bindung verwendeten; auf Grund dieser Beobachtung spricht er sich dahin aus, dass in einem normalen Serum, welches gleichzeitig verschiedene Zellarten agglutinirt, so viele verschiedene Agglutinine existiren, als das Serum verschiedene Species von Zellen agglutinirt.

Ich ging in der Weise vor, dass ich zuvor die Wirkung eines Serums auf eine grössere Reihe von Erythrocytenarten feststellte; hierauf wurde das Serum so lange mit einer der agglutinirbaren Erythrocytenarten versetzt, bis es sich, klar abcentrifugirt, vollständig unwirksam erwies gegenüber dem verwendeten Blute; erprobte ich nun jetzt die ganze Reihe der früher als agglutinabel befundenen Blutsorten, so war das Serum nach dieser ersten Bindung einzelnen Blutarten gegenüber unwirksam geworden, während es andere wie früher agglutinirte.

Als ein prägnantes Beispiel dieser Versuchsreihe möchte ich den Fall M. R., zehnjähriger Knabe, leidend an einem compensirten Vitium cordis, hervorheben.

Ich fand 19 Erythrocytenarten, die dieses Blutserum verklumpt; nach der ersten Verankerung blieb die Agglutination aus bei sechs Individuen, nach der 2. bei weiteren drei, nach der 3. und 4. Bindung bei je zwei, bei der 5. und 6. Verankerung wurden jedesmal drei Agglutinine zum Ausfall gebracht. Dieses Blut hatte also nicht weniger als sechs verschiedene Agglutinine, die von vornherein I. und II. Typen geboten hatten.

Besonders wichtig erscheint die hiedurch festgestellte Thatsache, dass selbst in einem Serum, welches mehrere Erythrocytenarten im I. Typus agglutinirte, deshalb trotzdem nicht nur ein einziges, sondern mehrfache Agglutinine sich finden, da man ihm durch specifische Bindungen die Agglutinationsfähigkeit für gewisse Erythrocytenarten desselben Typus nehmen kann, ohne hiedurch seine Agglutinationskraft für gleichgestimmte Blutkörperchen völlig zu erschöpfen.



Bordet[26]) hat später die Verlässlichkeit derartiger Absorptionsversuche angezweifelt, da man daran denken müsse, dass das Serum durch die Zufuhr verschiedener Erythrocytenarten nicht unwesentlich beeinflusst wird und dass durch die bestehenden Affinitäten zwischen den in das Serum eingeführten und an und für sich vorhandenen Stoffen eine Multiplicität der Agglutinine vorgetäuscht werden könne.

Unter der Voraussetzung, dass die agglutinable Substanz in den verschiedenen Erythrocyten einheitlicher Natur ist, glaube ich durch die Vornahme fortgesetzter Verdünnungen einen neuen Beweis für die Vielheit der Agglutinine erbracht zu haben, da, wie aus Tabelle IV*B* ersichtlich ist, einzelne der letzteren bereits bei niedrigeren, einzelne erst bei höheren Verdünnungen inactiv wurden.

Tabelle IV*B*.

Wirkung verdünnten Serums.

Serum von	Unverdünnt oder verdünnt	Erythrocyten von zehn kranken Kindern									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vitium cordis	Unverdünnt	+	+	+	.	+	+	+	+	.	+
	Verdünnt: 1 : 2	+	+	+	.	+	+	+	+	.	+
	» 1 : 4	+	+	.	.	+	+	+	.	.	+
	» 1 : 6	+	+	.	.	+	+	+	.	.	.
	» 1 : 8	+	+	.	.	+	+	+	.	.	.
	» 1 : 10	+	.	.	.	+	+	+	.	.	.
	» 1 : 15	+	.	.	.	+	?	.		.	.
	» 1 : 20	.	.	.	.	?	.	.	.	.	.
	» 1 : 25	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Meningitis basilar. tub.	Unverdünnt	+	+	+	.	+	+	+	+	+	+
	Verdünnt: 1 : 5	+	+	+	.	+	+	+	+	+	+
	» 1 : 10	+	+	+	.	+	+	+	+	+	+
	» 1 : 20	.	.	+	.	.	.	+	.	.	.
	» 1 : 25	.	.	+	.	.	.	.	.		.
	» 1 : 30	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Gesunde Schwangere	Unverdünnt	.	.	+	.	+	+	+	+	+	+
	Verdünnt: 1 : 5	.	.	+	.	+	+	+	+	+	+
	» 1 : 10	.	.	+	.	.	+	+	+	+	+
	» 1 : 15	.	.	.	.	.	+	+	+	+	+
	» 1 : 20	.	.	.	.		.	+	+	.	.
	» 1 : 30	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Gesund, Dr. Langer	Unverdünnt	+	+	+	.	+	+	+	+	+	.
	Verdünnt: 1 : 2	+	+	+	.	+	+	+	+	+	.
	» 1 : 5	.	+	.	.	.	.	+	+	.	.
	» 1 : 10	.		.	.	.	.	+	?	.	.
	» 1 : 15	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.



Landsteiner[27]) suchte durch Isolirung des nach Verankerung an bestimmte Erythrocytensorten gebundenen Agglutinins die Specificität und Vielheit der agglutinirenden Substanzen nachzuweisen.

Diese Vielheit der Agglutinine findet ein Analogon in der Vielheit der Amboceptoren, welche *Ehrlich* und seine Mitarbeiter bei den Lysinen nachgewiesen haben.

Bei der Bildung derartiger Substanzen scheinen sich im Allgemeinen individuelle Einflüsse ganz besonders geltend zu machen, wozu wieder die Isolysinversuche *Ehrlich's* und *Morgenroth's*[28]) ein schlagendes Beispiel liefern: 13 gleich behandelte Ziegen ergaben nichts weniger als 13 voneinander differente Isolysine!

III.

Der Umstand, dass die Hämagglutinationsbilder gesunder Individuen verschiedenen Alters einander so ähnelten, war mir Veranlassung, das Blut der Neugeborenen von denselben Gesichtspunkten aus zu untersuchen.

Ich verwendete zu diesem Zwecke Nabelstrangblut, von dem eine Partie zur Serumgewinnung, die andere als Suspension (circa 5%) in physiologischer Kochsalzlösung als Testblut diente.

Tabelle V.

Serum von Neugeborenen auf Erythrocyten von Neugeborenen.

Serum von Fall	Name	Geburts-gewicht	Erythrocyten von Fall											Das Serum agglutinirt die Erythrocyten von Fall	Die Erythrocyten werden agglutinirt vom Serum
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
1	K.	3180 g	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8
2	Bl.	3520 »	.	.	.	.	.	.	.	.	*	.	.	.	8
3	Ba.	3820 »	.	.	.	.	.	.	.	.	*	.	.	.	8
4	Pr.	2820 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	7, 8, 9
5 } Zwillinge	Š. A.	2510 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
6 } Zwillinge	Š. B.	2250 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8
7	N.	3200 »	*	.	.	+	.	.	.	.	+	.	.	4, 9	.
8	Ch.	3230 »	+	+	+	+	.	+	.	.	+	+	+	1, 2, 3, 4, 6, 9, 10, 11	.
9	Ž.	2850 »	.	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	4	7, 8
10	Ko.	4450 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8
11	Fr.	2150 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8

In dieser Versuchsanordnung, welche die Tabelle V wiedergibt, machte sich ein gewaltiger Unterschied gegenüber den in den früheren Tabellen verzeichneten Ergebnissen geltend: von elf Individuen zeigten

Tabelle VI.

Serum von Neugeborenen auf die Erythrocyten verschieden erkrankter Kinder.

Serum der Neugeborenen	Fälle der Tabelle V	Erythrocyten von drei Monate bis zehn Jahre alten Kindern									
		3 Mon. I.	9 Mon. II.	12 Mon. III.	18 Mon. IV.	21 Mon. V.	24 Mon. VI.	3½ J. VII.	3½ J. VIII.	9 J. IX.	10 J. X.
1	K.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
2	Bl.	.	.	.	.	.	.	+	.	.	.
3	Ba.	.	.	.	.	.	.	*	.	.	.
4	Pr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
5 } Zwillinge	Š. A.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
6 } Zwillinge	Š. B.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7	N.	.	.	.	.	.	.	*	.	.	.
8	Ch.	+	+	+	+	.	.	+	.	+	+
9	Ž.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Tabelle VII.

Serum der Neugeborenen auf die Erythrocyten ihrer eigenen Mütter.

Fälle der Tabelle V	Erythrocyten der Mutter von Fall									
	I	II	III	IV	V [1]	VII	VIII	IX	X	XI
1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
4	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
5 } Zwillinge	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
6 } Zwillinge	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
8	+	.	+	+	+	.	.	+	+	+
9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

[1]) Zwillingsmutter.

Tabelle VIII.

Serum der Neugeborenen auf die Erythrocyten alter Leute.

Fälle der Tabelle V	Erythrocyten der Fälle in Tabelle IV *A*							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
1								
2		+				+		+
3								
4								
5 } Zwillinge						*		
6 } Zwillinge								
7		+				+		+
8	+	+	+	+	+	+	+	+
9		*		*		*		
10								
11								

acht überhaupt keine Agglutinine, zwei Fälle boten dieselben in sehr geringer und nur ein Fall in auffällig stärkerer Weise.

Diese Inactivität des fötalen Serums zeigte sich ebenso, als ich die Erythrocyten junger Kinder, der eigenen Mutter und alter Leute als Testblut benützte, worüber ein Blick auf Tabelle VI, VII und VIII unterrichtet.

Ganz anders hingegen lagen die Verhältnisse bezüglich der Agglutinirbarkeit der fötalen Erythrocyten: abgesehen von individuellen Schwankungen erwiesen sich dieselben immerhin als recht häufig agglutinirbar durch das Serum junger Kinder, der eigenen Mutter und alter Leute. Ich verweise diesbezüglich auf die Tabellen IX, X und XI.

Tabelle IX.
Serum junger Kinder auf die Erythrocyten der Neugeborenen.

Serum von Fall	Name und Alter	Erythrocyten der Neugeborenen von Tabelle V										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
I	B., 3 Mon.		+	+			+	+		+	+	+
II	F., 6 »	+		+	*	*		+	+	+	+	+
III	St., 6 »			*		+	*	+		+	+	+
IV	K., 9 »	+	+	+	*	*		+	+		+	+
V	Ko., 12 »	+	+						+		+	+
VI	P., 14 »	+	+	+		+		+	+	+	+	+
VII	K., 24 »	+	+	*	*		+		+			+
VIII	Br., 24 »		*	*		*		*		*	*	*
IX	Ko., 36 »	+	+		*	*	+		+		+	+
X	Hl., 36 »	+	+		+		+	+	+	+	+	+

Tabelle X.
Serum der Mutter auf die Erythrocyten des eigenen und fremden Neugeborenen.

Serum der Mutter	Wievielte Geburt?	Erythrocyten der Neugeborenen von Tabelle V											Das Mutterserum agglutinirt die Erythrocyten von	Die Erythrocyten der Mutter werden agglutinirt durch das Serum des Neugeborenen (siehe Tabelle VII)
		1	2	3	4	5 Zwill.	6 Zwill.	7	8	9	10	11		
I	1.	+	+	*	+	+	+	.	.	+	.	*	1, 2, 4, 5, 6, 9	.
II	3.	+	+	+	+	.	+	+	+	+	.	*	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9	.
III	1.	+	.	.	+	*		+	.	+	+	*	1, 4, 7, 9, 10	.
IV	1.	+	.	*	+	.	*	.	.	+	+	*	1, 4, 9, 10	.
V[1])	2.	+	*	.	+	*	*	.	+	+	+	*	1, 4, 8, 9, 10	.
VII	1.	+	+	+	+	*	+	+	.	+	.	*	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9	4, 9
VIII	2.	+	+	+	+	*	+	+	*	+	*	*	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9	1, 3, 4, 9
IX	1.	+	.	*	+	.	.	.	+	+	+	*	1, 4, 8, 9, 10	4
X	3.	+	*	*	+	+	.	.	.	+	.	*	1, 4, 5, 9	.
XI	1.	+	+	+	+	.	+	+	.	.	.	*	1, 2, 3, 4, 6, 7	.

[1]) Zwillingsmutter.

Tabelle XI.

Serum alter Leute auf die Erythrocyten von Neugeborenen.

Serum des Falles	Name und Alter	Erythrocyten der Neugeborenen von Tabelle V										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
I	H., 58 J.		+			+	+	+	+	+		*
II	Le., 61 »	+		+	+	+		+		+	+	*
III	Ma., 72 »		+		*	+	+	+	+	+	+	*
IV	Maš., 54 »		+			+	+	+	+	+	+	*
V	Fi., 54 »							*				*
VI	Lu., 54 »	+		+	+	+		+		+		*
VII	Bsp., 88 »		*	*	*	*	*		*			*
VIII	Ku., 82 »	+		+	+	+		+		+	+	*

Weitere Unterschiede zwischen dem Serum der Frucht und dem der eigenen Mutter ergeben sich zunächst bei Betrachtung der Tabelle X; während keines der Muttersera seine eigenen Blutkörperchen verklumpte, agglutinirte das Serum der Mütter I, II, IV, VII, IX die Erythrocyten der eigenen Kinder, ein Befund, der sich nur unter der Annahme einer Verschiedenheit von mütterlichen und fötalen Erythrocyten erklären lässt.

Die Agglutinationskraft des kindlichen Serums zeigte in den positiven Fällen aber auch quantitative Differenzen gegenüber der des mütterlichen Serums; so besass das fötale Serum von Fall 7 und 9 — siehe Tabelle V — nur einen Theil der mütterlichen Agglutinine und selbst das wirksame Serum von Fall 8 ist noch nicht im Vollbesitze der mütterlichen Agglutinine.

Da wir wissen, dass die beiden Kreisläufe vollständig voneinander getrennt sind und die Ernährung der Frucht vorwiegend durch osmotische Vorgänge erfolgt, so müssen wir annehmen, dass die mütterlichen Agglutinine durch das Chorionepithel am Uebergange in den fötalen Kreislauf verhindert werden.

Nach unseren heutigen Anschauungen, die sich auf klinische Erfahrungen und experimentelle Untersuchungen stützen, passiren nicht blos eine Reihe chemisch genau gekannter Körper, sondern gelegentlich auch Bacterien, ferner die von ihnen herrührenden Toxine und Antitoxine die Placenta.

Dabei muss jedoch besonders hervorgehoben werden, dass diese Vorgänge sich nicht nach einem starren Gesetze abspielen, sondern dass jeder Einzelfall Ausnahmen und oft recht wesentliche Abweichungen darbieten kann.

Eine Reihe von Autoren (*Lannelongue* und *Achard*[29]), *Vidal* und *Siccard*[30]), *Achard* und *Bensaude*[31a]), *Remmlinger*[31b]) vermochten

den Uebergang von Typhusagglutininen auf dem Wege der Blutbahnen zwischen Mutterthier und Fötus festzustellen, während *Schuhmacher* [32a]) zu einem negativen Ergebnisse kam.

Die in dieser Richtung am kranken Menschen gemachten Beobachtungen boten ähnliche Ergebnisse; so fanden *Etienne* [32b]), *Charier* und *Apert* [33]), *Dagliotti* [34]) das Serum abortirter Früchte trotz starken Agglutiningehaltes des Mutterblutes inactiv, während *Chambrelent* und *Saint-Philippe* [35]), *Mosse* und *Dennie* [36]), *Scholtz* [37]), *Schuhmacher*, *Mahrt* [37a]) bei Mutter und Frucht theils gleich starke, theils differente Agglutinationskraft nachwiesen.

Der nach meinen Ergebnissen seltene und meist nur in geringem Masse erfolgende Uebergang der Hämagglutinine wird uns verständlich durch das, was wir über die Natur dieser Körper bisher wissen: Da die Isoagglutinine nach *Landsteiner* durch globulinfällende Substanzen ebenso zur Ausscheidung gebracht werden wie die Bacterienagglutinine, was durch *Vidal* und *Siccard* [37b]), *E. P. Pick* [38]) festgestellt wurde, so weisen die obigen Beobachtungen darauf hin, dass auch das hämagglutinirende Princip durch einen schwer diffusiblen Stoff repräsentirt werden dürfte, mag es nun ein Eiweisskörper oder eine andere colloidale Substanz sein.

Diese Indiffusibilität der Isoagglutinine zeigte sich auch im Pergamentschlauche, und erwähnen will ich hier noch, dass die Ausfällung der Hämagglutinine durch eiweissfällende Substanzen nicht als Adsorptionsphänomen aufzufassen ist; weder durch Schütteln mit Thierkohle noch durch Erzeugung eines voluminösen Niederschlages (Calciumcarbonatfällung) wurde die Agglutinationskraft eines Pferdeserums quantitativ abgeschwächt.

Betrachten wir das Chorionepithel als undurchgängig für die Isoagglutinine, so bleiben die Fälle unerklärt, bei denen das Serum des Placentarblutes dennoch Agglutinine darbot.

In diesen Fällen werden wir zur Annahme gedrängt, dass, sei es in Folge von Abnormitäten im Baue der Placenta, sei es in Folge von Circulationsstörungen, gelegentlich mütterliche Agglutinine in den fötalen Kreislauf gelangen, oder aber, dass während der Gestation agglutininbildende Substanzen, die vielleicht leichter diffusibel sind, bei Mutter und Kind gleichzeitig Vermehrung respective Neubildung der Isoagglutinine bedingen.

Neugeborene mit Blutisoagglutininen scheinen sich immerhin recht selten zu finden, denn ich vermochte in einer weiteren Versuchsreihe mit zehn derartigen Blutsorten bei keinem Agglutinine vorzufinden.



Erwähnen will ich noch, dass die Mutter des Falles 8, Tabelle V, der ein so stark agglutinirendes Serum besass, mit einem derzeit compensirten Herzfehler behaftet war.

IV.

Da es mir wiederholt gelang, bei kranken Kindern im dritten und vierten Lebensmonate reichliche Agglutinine nachzuweisen, so folgt unter Berücksichtigung des vorstehend Erwähnten, dass die Erwerbung dieser Stoffe in die früheste Periode des extrauterinen Lebens fallen muss, und es fragt sich nun, sind diese Körper ein Product des normalen Stoffwechsels dieser Altersperiode oder entstehen sie erst bei Störungen desselben?

Die vorwiegende Ernährung dieser Kinder mit Milch macht es nothwendig, auf eine Reihe diesbezüglicher Arbeiten kurz einzugehen.

Ehrlich[39]) stellte zuerst fest, dass von normalen Eltern stammende Thiere durch Säugung an ricin-, abrin- und tetanusimmunen Ammenthieren die specifische Immunität erlangen können.

Brieger und *Ehrlich*[40]), *Ehrlich* und *Wassermann*[42]), *Salomonsen* und *Madsen*[43]) wiesen den Uebergang von Diphtherieantitoxin in die Milch nach, und *Schmid* und *Pflanz*[44]) vermuthen, da sie die im normalen Serum der Wöchnerinnen vorkommenden Schutzstoffe gegen das Diphtherietoxin in sehr geringer Menge auch in der Milch fanden, in der Aufnahme dieser Stoffe eine Ursache der geringeren Empfänglichkeit der Säuglinge für diphtheritische Erkrankungen.

Vidal und *Siccard*[45]) beobachteten weiter, dass Typhusagglutinine durch Säugung von immunisirten Mäusen auf Junge übertragen werden können, während dies bei Kaninchen und Meerschweinchen nicht gelang, was auch *Castaigne*[46]), *Remmlinger* bestätigen konnten.

Bacterienagglutinine wies ferner *Kraus*[48]) in der Milch immunisirter Ziegen nach, auch berichtet derselbe Autor[49]), dass in der Milch von Kaninchen, die mit Hundeblutkörperchen immunisirt worden waren, specifische Hämagglutinine auftraten, welche durch Säugung auf die Jungen nicht übertragen wurden.

Am kranken Menschen wurde diese Frage bisher nur vereinzelt angegangen. So fanden *Kasel* und *Mann*[50]) wirksame Typhusagglutinine im Blute und in der Milch der Mütter, während sie dieselben im Blutserum der Kinder vermissten.

Schuhmacher äussert sich bezüglich des Ueberganges von Typhusagglutininen durch Säugung folgendermassen: »Diese (aggluti-



nirende) Wirkung, welche eine Muttermilch meist in dem nämlichen Grade zu zeigen vermag wie das mütterliche Blutserum, ist für den Säugling ohne Bedeutung und ruft in dessen Blute in der Regel keinerlei specifische Veränderungen hervor. Nur in Fällen, in denen vielleicht die Darmschleimhaut in Folge vorangegangener katarrhalischer Erkrankungen nicht ihre normale Beschaffenheit aufweist, kann, wie es scheint, der Säugling die ihm mit der Muttermilch zugeführten Agglutinine aufnehmen und verwerthen.«

Zu erwähnen wären schliesslich noch die Versuche von *Bernhard*[47]), dem es gelang, durch subcutane Injection von Milch typhuskranker Mütter Mäuse gegen Typhusinfectionen zu schützen.

Ueber das Vorkommen von Isoagglutininen in der Menschenmilch liegen, soweit ich in die Literatur Einblick habe, bisher keine Untersuchungen vor. Ich vermochte nun festzustellen, dass Colostrum und Milch in der Regel Isoagglutinine enthalten: es ergab sich, dass diese Körper in Milch und Blut in nahezu gleicher Concentration vorkommen, während das Colostrum äusserst reich an ihnen ist; durch vergleichende Verdünnungen ergab sich, dass das Colostrum eines Individuums oft sieben- bis neunmal mehr Agglutinine enthält als sein Blut.

Erinnert man sich einerseits an den von *A. Czerny*[53]) erbrachten Beweis der Entstehung der Colostrumkörperchen aus Leukocyten, andererseits an die Anschauungen *Metschnikoff's*[54]) und seiner Schüler, nach denen den Leukocyten eine grosse Rolle zukommt für die Bildung von Alexinen und homologen Körpern, so wird es nahegelegt, die Ursache des reichlichen Agglutiningehaltes des Colostrums auf die weissen Blutkörperchen zurückzuführen.

Dass Milch- und Blutisoagglutinine identisch sind, geht aus der gleichartigen Wirkung von Milch und Blutserum auf eine Reihe von Erythrocyten hervor, was aus Tabelle XII ersichtlich ist.

Ich will diese Ergebnisse meiner Untersuchungen nicht weiter discutiren, da eine weitere systematische Bearbeitung dieser Fragen bereits in Angriff genommen ist.

Der Nachweis von Isoagglutininen in der Muttermilch lässt daran denken, dass letztere die Quelle für die Säuglingsagglutinine darstellt. Unter dieser Annahme erwächst die weitere Nothwendigkeit, nachzuweisen, zu welcher Zeit Isoagglutinine im Blutserum der Neugeborenen und Säuglinge auftreten und ob diese Aufnahme der Isoagglutinine aus

Tabelle XII.

Agglutination von Erythrocyten durch Blutserum, Colostrum und Milch.

	Es agglutinirt	Erythrocyten von gesunden und kranken Individuen									
		I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.
Schwangere 1.	Das Blutserum	.	.	+	+	+	+	+	+	+	+
	Das Colostrum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Schwangere 2.	Das Blutserum	.	.	+	.	.	.	.	+	.	+
	Das Colostrum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Schwangere 3.	Das Blutserum	.	+	+	.	.	.	.	+	.	+
	Das Colostrum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Schwangere 4.	Das Blutserum	.	.	+	.	.	.	.	+	.	+
	Das Colostrum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Schwangere 5.	Das Blutserum	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	Das Colostrum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Wöchnerin am 2. Tage 6.	Das Blutserum	.	.	.		.	.	.	+	.	.
	Das Colostrum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Wöchnerin am 4. Tage 7.	Das Blutserum	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	Milch	.	.	.	.	.	.		.	.	.
Wöchnerin am 6. Tage 8.	Das Blutserum	.	.	+	.	.	.	.	+	.	+
	Milch	.	.	.		.	.	.	.	.	.
Wöchnerin am 10. Tage 9.	Das Blutserum	.	.	+	.	.	.	.	+	.	+
	Milch		.	+	.	.	.		+	.	+
Wöchnerin am 11. Tage 10.	Das Blutserum	.	.	+	+	+	+	.	.	+	
	Milch	.	.	+	+	+	+	.		+	.

der Milch bei normalem oder pathologischem Zustande des Serums erfolgt.

An letztere Eventualität muss umso mehr gedacht werden, als *Castaigne* nachweisen konnte, dass das Serum von Kaninchen trotz überaus reichlicher Zufuhr von typhusagglutinirender Milch unter normalen Verhältnissen inactiv blieb, während nach Schädigung der Darmschleimhaut sehr bald die specifischen Agglutinine im Blute der Versuchsthiere nachgewiesen werden konnten.

Sollte sich ergeben, dass unter normalen Verhältnissen das Säuglingsblut frei bleibt von Isoagglutininen und dass erst krankhafte Zustände der Darmschleimhaut eine Resorption der Milchagglutinine ermöglichen, dann, glaube ich, würde unsere gegenwärtig vorwiegend teleologische Auffassung von der Bedeutung dieser Substanzen nicht unwesentlich erschüttert, indem der gegen verschiedene Erkrankungen immune Neugeborene Hämagglutinine nicht besitzt, während der empfängliche ältere Organismus eine Anzahl derselben aufweisen kann, ein Umstand, der gerade nicht für eine vitale, schützende Rolle dieser Stoffe zu sprechen scheint.



Der Mangel eines geeigneten stabilen Materiales macht mir systematische Untersuchungen in dieser Richtung derzeit unmöglich und ich will nur noch hervorheben, dass zehn Säuglinge am zweiten bis neunten Lebenstage keine Blutagglutinine aufwiesen, obwohl sie recht reichliche Agglutinine durch Colostrum und Milch zugeführt erhielten; es ist auch denkbar, dass diese Körper im Anfange ihrer Zufuhr allenthalben von den verschiedensten Körperzellen gebunden werden und erst nach Sättigung dieser freikreisend im Blute erscheinen.

Da der normale Säuglingsstuhl agglutinirende Fähigkeiten besitzt, musste daran gedacht werden, dass die Milchagglutinine den Einwirkungen der Fermente widerstehen; die Versuche mit künstlichem Magen- und Darmsafte ergaben eine vollständige Zerstörung der Milchagglutinine bei längerer Einwirkung, und es ist möglich, dass das obenerwähnte Phänomen der Agglutination durch die Kothflüssigkeit anderen Körpern als den Milchagglutininen, vielleicht der Milchsäure, Fettsäuren oder Kohlenhydraten zugeschrieben werden muss.

V.

Unsere gegenwärtigen Anschauungen über die Ursachen der Isoagglutininbildung basiren auf theoretischen Annahmen.

Dass die Isoagglutinine des normalen Serums durch die fortwährende Aufnahme von verschiedenen Bacterienstoffen (namentlich von Darmbacterien) entstehen, glaubt *Halban* von der Hand weisen zu können, »da sich diese Stoffe ja auch schon beim Neugeborenen finden, dessen Körper erwiesenermassen vollständig bacterienfrei ist«.

Ich möchte dieser Anschauung *Halban's*, dass Bacterien ohne Einfluss auf die Isoagglutininbildung sind, beipflichten, da ich fand, dass immer ein gewisser Procentsatz älterer Kinder und erwachsener Leute Hämagglutinine vermissen liess, obwohl bei diesen Individuen der Einfluss einer Darmfauna doch nicht gut ausgeschlossen werden kann.

»Es bleibt«, schreibt *Halban*, »also unseres Erachtens nur eine Erklärung, welche diese Erscheinung in befriedigender Weise lösen könnte, nämlich die, dass die Agglutinationsfähigkeit einfach als Eigenschaft irgend welcher schon normalerweise im Blute vorkommender Eiweissstoffe anzusehen ist. Ob diese Eigenschaften schon von Haus aus an die bestehenden Stoffe (Globuline?) gebunden sind



oder ob sie vielleicht durch eine Art Selbstimmunisirung durch den fortwährenden Zerfall von rothen Blutkörperchen entstehen, ist schwer zu entscheiden.«

Die Ansicht, dass der Zerfall und die Resorption von Erythrocyten die Bildung von Blutagglutininen veranlassen, gewann eine berechtigtere Basis, als *Ascoli* nach subcutaner Injection von Blut derselben Species bei einem Theile seiner Versuchsthiere das Auftreten von Isoagglutininen im Serum feststellen konnte.

Nach diesem Autor sind die Isoagglutinine entweder eine directe Reaction des Organismus auf die Anwesenheit verschiedener Krankheitserreger oder aber eine mehr indirecte, als Folge der Resorption von bei Erkrankungen zu Grunde gegangenen Blutkörperchen oder anderen Gewebstheilen.

Auch *Eisenberg* meint, dass es sich um eine Immunitätsreaction handeln müsse, hervorgerufen durch Resorption von Erythrocyten oder deren Bestandtheilen.

Landsteiner, *Kraus* und *Ludwig* vermochten weder durch Injection kleiner Blutmengen derselben Thierart noch durch Behandlung der Thiere mit hämolytischen Giften im Serum Isoagglutinine nachzuweisen, weshalb die beiden letzten Autoren dem Blutzerfalle im klinischen Sinne jedwede Bedeutung für die Isoagglutininbildung im Organismus absprechen.

Auf Grund klinischer Beobachtungen lässt sich zu dieser Frage Folgendes sagen:

1. Obzwar bei allen Neugeborenen in den ersten Lebenstagen der sogenannte physiologische Blutzerfall stattfindet, weisen doch nicht alle jüngeren und jüngsten Kinder Hämagglutinine auf; so vermochten *v. Decastello* und *Sturli* bei elf Kindern im Alter von sieben Tagen bis vier Monaten nur viermal Isoagglutinine nachzuweisen, welche ich bei zehn Kindern — zwei bis neun Tage alt — überhaupt vermisste.

2. Aus den Ergebnissen der einzelnen Beobachter wie aus meinen eigenen ergibt sich, dass Isoagglutinine bei Krankheiten auftreten, bei denen nach unseren heutigen Erfahrungen das Blut ständig normale Verhältnisse darbietet, dass aber auch andererseits ganz und gar nicht alle Erkrankungen mit erwiesenem Erythrocytenzerfalle agglutininhältiges Blut aufweisen.

Eine Reihe von Erkrankungen (Contusionen, Fracturen, Cephalhämatome, hämorrhagische Diathesen) stellt einen mehr oder weniger vollwerthigen Ersatz der experimentellen sub-



cutanen Zufuhr kleiner Blutmengen dar. 22 derartige Fälle boten mir weder bei der ersten Untersuchung ein von der Norm abweichendes Agglutinationsbild, noch liess sich bei vereinzelten wiederholten Nachuntersuchungen irgend welche Veränderung gegenüber der ersten Aufnahme feststellen.

Wenn auch der Einwand, es handle sich in diesen Fällen doch wohl in der Regel um zu kleine Blutergüsse, offen steht, so muss ich doch hervorheben, dass ein Fall mit ausgedehnten Suffusionen und mehrfachen Fracturen in dieser Beziehung gewiss eine Ausnahme bot.

3. Was nun den Einfluss der Infectionskrankheiten auf die Isoagglutininbildung anbelangt, so möchte ich ganz besonders betonen, dass bis jetzt jeder Beweis mangelt, dass infectiöse Processe überhaupt die Bildung der Isoagglutinine anregen oder aber eine Zu- respective Abnahme derselben bedingen. Constatirt wurde bisher doch nur, dass im Blute infectiös Erkrankter recht häufig Isoagglutinine enthalten sind.

Ein grösseres Material stand mir bei Scharlach zur Verfügung, weshalb ich auf die bei dieser Erkrankung erhaltenen Ergebnisse näher eingehen will.

Tabelle XIII.
Serum von Scharlachkranken auf die Erythrocyten von Scharlachkranken.

Serum von Fall	Name und Alter	Krankheitstag	Erythrocyten von den Fällen 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Das Serum agglutinirt die Erythrocyten von	Die Erythrocyten werden agglutinirt durch das Serum von
1	Š. Th. 4 J.	21.					+			+					5, 8	9, 12
2	Š. W. 9 »	27.								+					8	4, 8, 9, 12
3	Š. J. 6 »	27.					+			+			+		5, 8, 11	9, 12
4	Š. C. 2 »	30.		+			+	+	+	+		+	+		2, 5, 6, 7, 8, 10, 11	
5	K. R. 10 »	10.														1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 12
6	K. E. 8 »	35.					+		+	+			+		5, 7, 8, 11	4, 8, 9, 12
7	K. J. 5½ »	14.					+			+			+		5, 8, 11	4, 6, 8, 9, 12
8	L. 9 »	23.		+			+	+	+			+	+		2, 5, 6, 7, 10, 11	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12
9	M. 8 »	3.	+	+	+		+	+	+	+		+	+		1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11	
10	S. 4 »	9.								+			+		8, 11	4, 8, 9, 12
11	H. M. 3 »	19.														3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12
12	H. R. 6½ »	19.	+	+	+		+	+	+	+		+	+		1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11	



Vergleicht man die beiden Zahlenrubriken der Tabelle XIII mit denen früherer Tabellen (II, III, IV), so fällt sofort das Ueberwiegen der IIer Typen gegenüber den nur äusserst selten vorkommenden Ier Typen auf. Diese Eigenthümlichkeit bot das Scharlachserum immer bei Anwendung von Erythrocyten Scharlachkranker als Testblut, während bei Verwendung des Blutes anders erkrankter oder gesunder Kinder wieder der Ier Typus stärker hervortritt, was bei Betrachtung der Tabellen XIV, XV und XVI deutlich ersichtlich ist, welch letztere sich aus der Gesammttabelle XVII ergeben.

Als eine weitere Eigenthümlichkeit des Scharlachserums muss der auffallend reiche Gehalt an Agglutininarten hervorgehoben werden; so liessen sich im Falle 9 der Tabelle XIII durch successive Bindungen sechs Arten von Agglutininen nachweisen.

Die Vielheit dieser Agglutinine ergibt sich eigentlich schon bei einer vergleichenden Betrachtung der beiden Zahlenrubriken in Tabelle XIII; so tritt zum Agglutinin des Serums 2, welches die Erythrocyten von 8 verklumpt, im Serum 1 ein neues Agglutinin hinzu, das auf die Blutkörperchen von 5 verklumpend wirkt; im Serum 3 finden wir neben diesen beiden ein neues Agglutinin, das die Erythrocyten 11 agglutinirt u. s. w.

Die inactiven Fälle 5 und 9 der Tabelle XIII liessen bei einer zweiten Untersuchung am 23., respective 32. Krankheitstage gleichfalls Agglutinine vermissen, zu welcher Zeit bei beiden eine acute Nephritis bestand.

Es bedarf, da ich zur Zeit nur über ein kleines Material von anderen acuten und chronischen Infectionskrankheiten (Diphtherie, Morbillen, Parotitis, Typhus abdominalis, Pneumonie, Tuberculose) verfüge, noch weiterer Untersuchungen und Controlprüfungen, ob die bei Scharlach erwähnten Befunde sich auch bei diesen Infectionskrankheiten immer wieder finden oder ob hier reine Zufälligkeiten mitspielten.

Auf eine bei Diphtheriekranken gemachte Beobachtung sei noch kurz hingewiesen. Es hat sich mir ergeben, dass nahezu alle antitoxischen Diphtheriesera menschliche Erythrocyten zu agglutiniren vermögen. Nach Injection derartiger Heilsera trat nun bei Diphtheriekranken niemals eine Aenderung des Hämagglutinationsbildes ein, was wohl darin seinen Grund haben dürfte, dass mit der langsamen Resorption solcher kleiner Serummengen eine die Grenzen der Wirkung überschreitende Verdünnung dieser Agglutinine stattfindet: wissen wir doch, und ich konnte dies nur bestätigen, dass die Isoagglutinine in Verdünnungen von 1:25 nahezu immer inactiv sind.



Tabelle XIV.

Scharlachserum auf Erythrocyten von Scharlachkranken.

Serum von Fall	Name und Alter	Krankheit und Dauer	Erythrocyten von 1	2	3	4	5	6	7	Das Serum agglutinirt die Erythrocyten	Die Erythrocyten werden agglutinirt durch das Serum
1	K. 5 J.	Scharl. 6 T.			+	+		+	+	3, 4, 6, 7	
2	M. 9 »	» 22 »			+	+		+	+	3, 4, 6, 7	
3	N. 7 »	» 15 »				+		+	+	4, 6, 7	1, 2, 5, 6
4	K. 10 »	» 28 »									1, 2, 3, 5, (
5	P. $3\frac{1}{2}$ »	» 17 »			+	+		+	+	3, 4, 6, 7	
6	St. $3\frac{1}{2}$ »	» 12 »			+	+			+	3, 4, 7	1, 2, 3, 5
7	G. $1\frac{3}{4}$ »	» 12 »									1, 2, 3, 5, 6

Tabelle XV.

Serum Scharlachkranker auf die Erythrocyten anders Erkrankter.

Scharlachfälle der Tabelle XIII	Erythrocyten verschieden erkrankter Kinder: Rheumatismus recid. 8	Rheumatismus acutus 9	Pleuritis exsudativa 10	Vitium cordis zu Comp. 11	Epilepsia 12	Paralysis spast. 13	Ekcema universale 14	Das Scharlachserum agglutinirt die Erythrocyten von den gemischt Kranken	Die Scharlacherythrocyten werden agglutinirt durch die Sera der anders erkrankten Kinder (Tabelle XVII)
1	+	+	+	.	+	.	.	8, 9, 10, 12	
2	+	+	+	.	+	.	.	8, 9, 10, 12	
3	+	.	.		.	.	.	8	8, 9, 10, 11, 12, 13, 14
4	.	.	.	.	.	.	.		8, 9, 10, 11, 12, 13, 14
5	+	+	+	.	+	.	.	8, 9, 10, 12	
6	.	+	+	.	+	.	.	9, 10, 12	9, 10, 11, 12, 13
7	.	.	.	.	.	.	.		9, 10, 11, 12, 13

Tabelle XVI.

Serum Scharlachkranker auf die Erythrocyten gesunder Kinder.

Scharlachf. d. Tab. XIII	Erythrocyten gesunder Kinder 15	16	17	18	19	20	21	Das Scharlachserum agglutinirt die Erythrocyten von gesunden Kindern	Die Scharlacherythrocyten werden agglutinirt durch die Sera der gesunden Kinder (Tabelle XVII)
1	+	+	+	.	+	+	+	15, 16, 17, 19, 20, 21	
2	+	+	+	.	+	.	+	15, 16, 17, 19, 21	
3	.	+	.	.	+	.	+	16, 19, 21	19, 20, 21
4	.	.	.	.	.	.	.		15, 16, 17, 18, 19, 20, 21
5	+	+	+	.	+	.	+	15, 16, 17, 19, 21	
6	+	+	+	.	.	.	.	15, 16, 17	15, 16, 17, 18, 20
7	.	.	+	.	.	+	.	17, 20	15, 16, 17, 20

Tabelle XVII.

	Name und Alter	Krankheit und Krankheitstag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Das Serum agglutinirt die Erythrocyten	Die Erythrocyten werden agglutinirt durch das Serum von
1	K. 5 J.	Scarlatina 6 T.	.	.	+	+		+	+	+	+	+	*	+	.	.	+	+	+	.	+	+	+	3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 16, 17, 19, 20, 21	.
2	M. 9 »	» 22 »	.	.	+	+	.	+	+	+	+	+	*	+		.	+	+	+	.	+	.	+	3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 17, 19, 21	.
3	N. 7 »	» 15 »	.	.	.	+		+	+	+	.	.	.	.	.	.	.	+	*	.	+		+	4, 6, 7, 8, 16, 19, 21	1, 2, 5, 6, 8, 9, 11, 10, 12, 13, 14, 19, 20, 21
4	Kr. 10 »	» 28 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21
5	P. $3^1/_2$ »	» 17 »	.	.	+	+	.	+	+	+	+	+	*	+	.	.	+	+	+	.	+	.	+	3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 17, 19, 21	.
6	St. $3^1/_2$ »	» 12 »	.	.	+	+	.	.	+		+	+	.	+	.	.	+	+	+	.	.	.	.	3, 4, 7, 9, 10, 12, 15, 16, 17	1, 2, 3, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20
7	G. $1^3/_4$ M.	» 12 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			.	.	+	.	.	+	.	17, 20	1, 2, 3, 5, 6, 9. 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 20
8	Š. 10 »	Rheumat. recid.	.	*	+	+	.	.	.	.	+	+	*	+	.	.	+	+	+	.	.	.	.	3, 4, 9, 10, 12, 16, 17, 19, 20, 21	1, 2, 3, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 20
9	Chr. 12 »	Rheum. ac.	.	.	+	+		+	+	+	.	+	*	+	.	.	.	+	+		+	+	+	3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 17, 19, 20, 21	1, 2, 5, 6, 8, 11, 12, 13, 18, 19, 20, 21
10	Sed. 9 »	Pleuritis exs.	.	*	+	+	.	+	+	+	.	.	*	.	.	.	*		*	.	+	.	+	3, 4, 6, 7, 8, 19, 21	1, 2, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 18, 19, 20, 21
11	M. 9¹/. »	Vitium cordis	*	.	+	+		+	+	+	+	+	.	+	.	.	+	+	+	.	+	.	+	3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 17, 19, 21	.
12	Mo. 10 »	Epilepsie	.	.	+	+	.	+	+	+	+	+	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.	+	3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 19, 21	1, 2, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 19, 20
13	B. 4 »	Paralysis spast.	.	.	+	+	.	+	+	+	+	+	.	+	.	.	+	+	+	.	+	.	+	3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 17, 19, 21	.
14	Zr. 8 »	Ekzema	.	.	+	+	.	.	.	.	.	+	.	+	.	.	+	+	+	.	+	.	+	3, 4, 10, 12, 15, 16, 17, 19, 21	.
15	P. 13 J.	Gesund	.		.	+	.	+	+	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	*	+	4, 6, 7, 8, 19, 21	1, 2, 5, 6, 8, 11, 13, 18, 19, 20, 21
16	Kl. 12 »	»	.	.	.	+	.	+	+	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.	+	4, 6, 7, 8, 19, 21	1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 18, 19, 20, 21
17	Bl. 13 »	»	.	.	.	+	.	+	+	.	+	+	.	.	.	.	.	*	.	.	+	.	+	4, 6, 7, 19, 21	1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 18, 19, 20, 21
18	F. 13 »	»	.	.	.	+	.	+	.	.	+	+	.	+	.	.	+	+	+	.	.	.	.	4, 6, 9, 10, 15, 16, 17	
19	Str. 12 »	»	.	.	+	+	.	.	.	.	+	+	.	+	.	.	+	+	+	.	.	+	+	3, 4, 9, 10, 12, 15, 16, 17, 19, 21	1, 2, 3, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17
20	A. 13 »	»	.	.	+	+	.	+	+	+	+	+	.	+	.	.	+	+	+	.	+	.	+	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 17, 19, 21	1, 7, 9, 19
21	W. 11 »	»		+	+	+	.	.	.	.	+	+	.	.	.	.	.	+	+	.	.	.	.	3, 4, 9, 10, 15, 16, 17	1, 2, 3, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20

Tabelle XVIII.
Familienfälle.

Familie B.

		1	2	3	4	Das Serum agglutinirt	Die Erythrocyten werden agglutinirt
1	$1\frac{1}{2}$ J. Tocht.	.	.	.	+	4	.
2	6 » »	.	.	.	+	4	.
3	24 » Mutt.	.	.	.	+	4	.
4	33 » Vater	.	.	.	.	.	1, 2, 3

Familie K.

		1	2	3	4	Das Serum agglutinirt	Die Erythrocyten werden agglutinirt
1	$\frac{3}{4}$ J. Tocht.	.	+		+	2, 4	.
2	$2\frac{1}{2}$ » »	.	.	.	.	.	1, 3
3	29 » Mutt.	.	+	.	+	2, 4	.
4	28 » Vater	.	.	.	.	.	1, 3

Familie N.

		1	2	3	4	Das Serum agglutinirt	Die Erythrocyten werden agglutinirt
1	5 J. Tochter	.	.	.	.	.	2, 3
2	9 » Sohn	+	.	.	+	1, 4	3
3	51 » Vater	+	+	.	+	1, 2, 4	.
4	40 » Mutter	.		.	.	.	2, 3

Familie C.

		1	2	3	4	5	Das Serum agglutinirt	Die Erythrocyten werden agglutinirt
1	46 J. Vat.	.	.	.	.	.	.	4
2	18 » To.	.	.	.	+	.	4	4
3	16 » To.	.	.	.	.	.	.	4
4	46 » Mut.	+	+	+	.	+	1, 2, 3, 5	2
5	10 » So.	.	.	.	.	.	.	4
6	.	.	.	.	.	.	.	.

Familie Ha.

		1	2	3	4	5	6	Das Serum agglutinirt	Die Erythrocyten werden agglutinirt
1	39 J. M.		+	+	+	.	.	2, 3, 4	2, 5, 6,
2	38 » V.	+	.	+	.	+	+	1, 3, 4	1,3,5,6
3	$2\frac{1}{4}$ » S.	.	+	.	.	+	+	2, 5, 6	1,2,5,6
4	$4\frac{1}{4}$ » T.	.	.	.	.	.	+	6,	1,2,5,6
5	$7\frac{1}{2}$ » S.	+	+	+	+	.	.	1,2,3,4	3
6	$11\frac{1}{2}$ » T.	+	+	+	+	.	.	1,2,3,4	3, 4

Familie W.

		1	2	3	4	5	6	Das Serum agglutinirt	Die Erythrocyten werden agglutinirt
1	6 J. So.	.	.	+	+	.	+	3, 4, 6	4, 6
2	7 » So.	.	.	+	+	.	+	3, 4, 6	4, 6
3	18 » So.	.	.	.	.	.	.	.	1,2,4,5,6
4	20 » To.	+	+	+	.	+	.	1,2,3,5	1, 2, 5
5	44 » Mut.	.	.	+	+	.	+	3, 4, 6	4, 6
6	47 » Vat.	+	+	+	.	+	.	1,2,3,5	1, 2, 5

Familie He.

		1	2	3	4	5	6	7	Das Serum agglutinirt	Die Erythrocyten werden agglutinirt
1	15 J. T.	.	.	.	.	.	+	.	6	2, 4, 5, 6
2	21 » S. A)	+	.	.	.	+	.	+	1, 5, 7	5, 6
3	16 » S.	.	.	.	.	.	.	.	.	5, 6
4	$12\frac{1}{2}$ » S.	+	.	.	.	+	.	+	1, 5, 7	5, 6
5	43 » M. A)	+	+	+	+	.	+	+	1, 2, 3, 4, 6, 7	2, 4, 6
6	46 » V.	+	+	+	+	+	.	+	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 5
7	9 » T.	.	.	.	.	.	.	.	.	2, 4, 5, 6
8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Familie S.

		1	2	3	4	5	6	7	8	Das Serum agglutinirt	Die Erythrocyten werden agglutinirt
1	6 J. Tocht.	.	.	.	.	.	.	*	*	.	8
2	8 » Tocht.	.	.	.	.	.	.	*	*	.	8
3	11 » Tocht.	.	.	.	.	.	.	*	*	.	4, 8
4	$\frac{5}{4}$ » Tocht.	*	*	+	.	+	*	*	*	3, 5	.
5	3 » Tocht.	*	*	*	*	*	*	*	*	.	4, 8
6	$13\frac{1}{2}$ » Sohn	*	*	*	*	*	*	*	*	.	8
7	38 » Vater	.	.	*	.	*	.	.	*	.	8
8	37 » Mutt.	+	+	+	.	+	+	+	.	1, 2, 3, 5, 6, 7	.

A) Infilt. tub. apic. pulm. utriusque.

Die in letzterer Zeit empfohlene Scharlachtherapie, bei welcher gelegentlich recht grosse Dosen von Pferdeserum zur Anwendung kommen können, wird Gelegenheit bieten, an der Hand klinischen Materiales der Frage näher zu treten, ob durch subcutane Zufuhr eines heterogenen agglutinirenden Serums die Bildung von Isoagglutininen veranlasst wird.

Eine nicht unwesentliche Lücke, die uns an der Abgabe eines Urtheiles über die Bedeutung der Hämagglutinine hindert, besteht derzeit darin, dass wir über die physiologische Breite des Vorkommens dieser Stoffe ebensowenig wissen wie über die Schwankungen derselben im Blute gesunder und kranker Menschen.

Hiezu sind systematische Untersuchungen eines stabileren Materiales nothwendig und ich habe diesbezüglich Thatsachen zu sammeln gesucht, indem ich während meines heurigen Sommeraufenthaltes eine Reihe von Familien auf Hämagglutination untersuchte. Die in der Tabelle XVIII fixirten Agglutinationsbilder bieten im engen Kreise der Familie die oben skizzirten Bluttypen, irgend welche Befunde aber, die auf eine nahe Blutsverwandtschaft schliessen liessen, konnten nicht festgestellt werden; als recht interessant möchte ich die Familie S. bezeichnen: während die Mutter ein stark agglutinirendes Serum besitzt, und das Blut des $^5/_4$jährigen Kindes, das kurz zuvor eine Bronchopneumonie durchgemacht hatte, gleichfalls Isoagglutinine aufweist, wird beim Vater und 5 anderen Kindern Isoagglutininmangel constatirt. Letztere 6 Personen sollen bisher nie ernstlich krank gewesen sein.

Die Untersuchung dieses Familienmateriales in verschiedenen Zeiträumen soll mir einen Einblick verschaffen in die Schwankungen dieser Stoffe im menschlichen Organismus.

VI.

Indem ich mich streng an die Grenzen meines Themas halte, will ich noch kurz zu einzelnen Punkten der Theorie der Agglutinationsfrage Stellung nehmen.

Ehrlich fasst die Agglutinine als freigewordene Receptoren 2. Ordnung auf, als Stoffe, die durch den Besitz einer haptophoren und einer zymophoren Gruppe ausgezeichnet sind; er bezeichnet sie als complexe Uniceptoren gegenüber den einfachen Uniceptoren, welche von Receptoren 1. Ordnung ab-



stammen, und gegenüber den Amboceptoren, die er als freigewordene Receptoren 3. Ordnung betrachtet.

Das wesentlichste Unterscheidungsmerkmal dieser Körper (Agglutinine = complexe Uniceptoren, Lysine = Amboceptoren) besteht nach *Ehrlich* darin, dass die Lysine durch ein halbstündiges Erwärmen auf 56° inactivirt werden, weil das Complement zerstört wird, während den Agglutininen erst Temperaturen von 70° schaden; derartig geschädigte Agglutinine sind nicht reactivirbar, während die geschädigten Lysine durch Zusatz von geeignetem Normalserum wiederhergestellt werden können.

Aus diesem differenten Verhalten erschloss *Ehrlich* eine einfachere Zusammensetzung der Agglutinine gegenüber den Lysinen, obzwar er selbst darauf hinwies, dass bei den giftigen Phytalbumosen ein fundamentaler Unterschied zwischen Agglutination und Hämolyse nicht besteht; es hatte nämlich *Elfstrand* nachgewiesen, dass eine Phytalbumose, das Crotin, auf gewisse Blutarten, (Schaf, Schwein, Rind) agglutinirend, auf andere (Kaninchen, Katze) aber rein lösend einwirkt; *Ehrlich* erwähnt weiters, dass auch das scheinbar rein agglutinirende Ricin gleichfalls hämolytisch auf Blutkörperchen wirkt, wenn man durch energisches Zerschütteln der Niederschläge bessere Diffusionsbedingungen zum Austritte des Hämoglobins schafft, er betont aber ausdrücklichst, dass sich die Agglutinine des Serums gegenüber den agglutinirenden Phytalbumosen wesentlich dadurch unterscheiden, dass sie keine deletäre Wirkung auf das Discoplasma der Erythrocyten ausüben.*)

Baumgarten[51]) identificirt in seiner letzten Mittheilung die Agglutination mit der Hämolyse und betrachtet die erste als eine Vorstufe der letzteren; nach ihm bestehen die Agglutinine aus einem thermostabileren Complexe, dem Amboceptor *Ehrlich's*, welcher durch seine Verankerung an passenden Erythrocyten eine Agglomeration desselben herbeiführt, und einem thermolabileren Complexe, dem *Ehrlich*'schen Complement, durch dessen Verbindung mit dem Amboceptor dieser erst die volle Agglutinationskraft und die lösende Fähigkeit gewinnt.

Zu dieser Anschauung wurde *Baumgarten* veranlasst, da ihn die genauere mikroskopische Untersuchung lehrte, »dass die Agglu-

*) Auf die Variabilität des Eintrittes von Agglutination und Hämolyse bei den verschiedensten Erythrocytenarten durch vegetabilische Agglutinine hat *Lau* (Inaug.-Diss., Ref. Maly's Jahresber. 1902, S. 933) hingewiesen.



tinationswirkung eines Serums nach der Erhitzung auf 55°
nicht dieselbe geblieben wie vorher, sondern bedeutend verändert worden ist. Es tritt zwar in dem inactivirten Serum noch eine Haufenbildung der eingebrachten rothen Blutkörperchen auf, aber das besonders charakteristische Merkmal der Agglutination, das innige Verkleben und Zusammensintern der in Haufen liegenden Erythrocyten bleibt aus. Diese Art der Verklumpung bezeichnet *Baumgarten* als Agglomeration. Durch Zusatz geeigneten normalen Serums zum nur mehr agglomerirenden Serum trat die volle typische Agglutinationswirkung als der Lösung der Erythrocyten vorangehende Erscheinung wieder prompt auf.

Meine eigenen Untersuchungen in dieser Richtung liessen Folgendes feststellen:

1. Frisch hergestellte Agglutinationspräparate boten nach Abschluss des Deckgläschens durch Paraffin bei mehrtägiger Beobachtung unverändertes Aussehen, Hämolyse blieb immer aus, wenn die Präparate bacterienfrei waren; enthielt das Serum aber Bacterien, so waren meist schon nach 24 Stunden die Erythrocyten zerstört und nur mehr ihre Schatten zu sehen. Dass diese Mikroorganismen die einzige Ursache der Hämolyse sind, geht daraus hervor, dass letztere ausblieb, wenn dem Serum eine Spur Carbolsäure oder Fluornatrium zugesetzt worden war.

Durch die Arbeiten von *Kraus* und *Clairmont*[52]), *Kraus* und *Ludwig* wissen wir, dass Bacterien hämagglutinirende und hämolytische Stoffe auszuscheiden vermögen.

2. Liess ich eine grössere Reihe Eprouvetten mit Suspensionen menschlicher Erythrocyten in isotonischer (0·85%) Kochsalzlösung stehen, so fanden sich schon nach 24 Stunden immer einzelne Röhrchen, deren unterste Flüssigkeitsschichte in Folge Austrittes von Hämoglobin roth gefärbt erscheint. Es beweist dies nur, dass wir mit **einer** isotonischen Salzlösung ganz und gar nicht den Lebensbedingungen der Erythrocyten einer Thierart entsprechen und dass sich auch in dieser Richtung gelegentlich nicht unwesentliche individuelle Differenzen geltend machen.

3. Liess ich agglutinirte Blutkörperchen nach öfterem Waschen mit isotonischer Kochsalzlösung in letzterer stehen, so trat, wenn keine Bacterien da waren und eine für die Erythrocyten wirklich isotonische Kochsalzlösung Anwendung fand, Hämolyse niemals ein.

4. Agglutinirendes Serum, durch eine halbe Stunde auf 55 bis 56° erwärmt, bot keine Abschwächung seiner Agglutinationskraft; denn es erfolgte stets prompte und gleich starke Verklumpung normaler agglutinabler Erythrocyten.



5. Die Einwirkung höherer Temperaturen von 65—70° wirkte schädigend, schliesslich zerstörend auf das Agglutinationsvermögen; der Zusatz von verschiedenen Normalseris (Hund, Kaninchen, Rind, Pferd, Mensch) vermochte niemals das Agglutinationsvermögen zu reactiviren.

6. Erwärmt man menschliche Erythrocyten durch 5 Minuten auf 52°, so werden sie ihrer Agglutinirbarkeit verlustig in der Weise, dass sie, mit stark agglutinirendem Serum zusammengebracht, immer nur das von *Baumgarten* als Agglomeration bezeichnete Phänomen darbieten.

Längeres Erwärmen verhindert schliesslich auch dieses und bedingt eine Auflösung der Erythrocyten, wobei sich manche Erythrocytenarten (z. B. Hund) ganz besonders empfindlich zeigen.

Diese Ergebnisse veranlassen mich, der *Ehrlich*'schen Anschauung beizupflichten und an einer Trennung der Agglutinine und Lysine — namentlich der Isoagglutinine und Isolysine — festzuhalten.

Beobachtungen am thermoregulirbaren Objecttische ergaben mir, dass bei Temperaturen von 56—58° die agglutinirten Erythrocyten unter Annahme von Kugelform und schärferer Contourirung auseinanderstoben, beim Abkühlen aber sich wieder agglomerirten.

Diese Beobachtung der Dissociation agglutinirter Erythrocyten bei höheren Temperaturen legte die Möglichkeit der Gewinnung concentrirterer Agglutininlösung und so der Reindarstellung der agglutinirenden Substanzen nahe.

Ich ging hiezu in der Weise vor, dass ich serumfreigewaschene Erythrocyten agglutinirte, hierauf durch 5—6maliges Waschen mit grösseren Mengen isotonischer Kochsalzlösung das freie, agglutinirende Serum entfernte, die agglutinirten Erythrocyten in möglichst wenig isotonischer Kochsalzlösung auf 56° erwärmte und bei dieser Temperatur centrifugirte; ich erhielt auf diese Weise eine blutroth gefärbte, äusserst kräftig agglutinirende Flüssigkeit, die derzeit Gegenstand näherer Untersuchungen ist.

Da wir annehmen, dass die agglutinable Substanz an das Stroma der Erythrocyten gebunden ist, suchte ich mit nach der Methode von *Hoppe-Seyler* dargestellten Stromatis Bindung der Agglutinine zu erreichen, um so zu hämoglobinfreien Agglutininlösungen zu gelangen; die bisherigen Resultate berechtigen zu geringen Hoffnungen!

Resumire ich meine bisherigen Untersuchungsergebnisse, so lassen sie folgende Schlüsse zu:

1. Im menschlichen Serum findet sich meist eine Vielheit von Agglutininen, die Erythrocyten eines Indivi-



duums sind, wenn überhaupt, in der Regel durch mehrere Serumarten agglutinirbar.

2. Das Serum der Neugeborenen weist verhältnissmässig selten Isoagglutinine auf, während die Erythrocyten der Neugeborenen in gleicher Weise agglutinabel sind wie die älterer Kinder.

3. Die Erwerbung der Agglutinine scheint in den ersten Lebensmonaten stattzufinden; es ist zur Zeit noch unentschieden, ob die Isoagglutinine, die sich im Colostrum und in der Milch finden, durch einfache Resorption bei normalen oder pathologisch veränderten Darmzuständen in den kindlichen Organismus gelangen oder ob die Isoagglutininbildung durch andere Stoffe angeregt wird.

4. Die Resorption von Blutergüssen erwies sich ebenso ohne Einfluss auf die Isoagglutininbildung wie acute oder chronische Infectionskrankheiten. Bei den Infectionskrankheiten prävalirte auffallenderweise der II. Typus gegenüber dem I. Typus, auch schienen die Agglutininarten reichlicher zu sein.

5. Die Isoagglutination ist ein selbständiges Phänomen, das mit der Isohämolyse nichts gemein hat.

Benützte Literatur.

[1]) *Joos*, Zeitschrift für Hygiene. 1901, Bd. XXXVI, S. 422.

[2]) *Friedberger*, Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde. 1901, Bd. XXX, S. 326.

[3]) *Halban*, Wiener klinische Wochenschrift. 1900, Nr. 24.

[4]) *Landois*, Die Transfusion des Blutes. Lehrb. d. Phys. 1880, S. 201.

[5]) *Gruber* und *Durham*, Wiener klinische Wochenschrift. 1896.

[6]) *Bordet*, Ann. de l'inst. Pasteur. 1896.

[7]) *Elfstrand*, Maly's Jahresberichte. 1898, S. 932.

[8]) *Kobert*, Maly's Jahresberichte. 1901, S. 131.

[9]) *Blachstein*, M. Jahresbericht 1897, S. 940.

[10]) *Malvoz*, Ann. de l'inst. Pasteur. 1897.

[11]) *Kraus* und *Ludwig*, Wiener klinische Wochenschrift. 1902, Nr. 15.

[12]) *Hedon*, Maly's Jahresberichte. 1901, S. 188.

[13]) *Müller*, Archiv für experimentelle Pathologie. 1899.

[14]) *Malkoff*, Deutsche medicinische Wochenschrift. 1900, Nr. 14.

[15]) *Myers*, Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde. 1900, Bd. XXVIII, S. 237.

[16]) *Landsteiner*, Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde. 1900, Bd. XXVII, S. 361.

[17]) *Shattock*, Journal of Path. 1900.

[18]) *Grünbaum*, British med. Journal. 1900.



[19]) *Monaco* und *Panichi*, Ref.: Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. 1901, Bd. XII, S. 338.

[19a]) *Grixoni*, Ref.: Centralblatt für interne Medicin. 1901.

[20]) *Donath*, Wiener klinische Wochenschrift. 1900, Nr. 22.

[21]) *Ascoli*, Münchener medicinische Wochenschrift. 1901, Nr. 31.

[22]) *Eisenberg*, Wiener klinische Wochenschrift. 1901, Nr. 42.

[23]) *Landsteiner*, Wiener klinische Wochenschrift. 1901, Nr. 46.

[24]) *v. Decastello* und *Sturli*, Münchener medicinische Wochenschrift. 1902, Nr. 26.

[25]) *Bordet*, Ann. de l'inst. Pasteur. 1899, pag. 248.

[26]) *Bordet*, Ann. de l'inst. Pasteur. 1901, pag. 318.

[27]) *Landsteiner*, Münchener medicinische Wochenschrift. 1902, Nr. 46

[28]) *Ehrlich* und *Morgenroth*, Berliner klinische Wochenschrift. 1900.

[29]) *Lannelongue* und *Achard*, Compt. rend. 1897, pag. 255.

[30]) *Vidal* und *Siccard*, La semaine médic. 1897, pag. 282.

[31a]) *Achard* und *Bensaude*, La semaine médic. 1896.

[31b]) *Remmlinger*, Ann. de l'inst. Pasteur. 1898.

[32a]) *Schuhmacher*, Zeitschrift für Hygiene. 1901, Bd. XXXVII, Heft 2.

[32b]) *Etienne*, Presse médicale. 1896, pag. 465.

[33]) *Charier* und *Apert*, Compt. rend. 1896.

[34]) *Dagliotti*, cit. nach *Schuhmacher*.

[35]) *Chambrelent* und *Saint-Philippe*, cit. nach *Schuhmacher*.

[36]) *Mosse* und *Dennie*, Compt. rend. 1897.

[37]) *Scholtz*, Hygienische Rundschau. 1898, S. 423.

[37a]) *Mahrt*, Centralblatt für Verdauungs- und Stoffwechselkr. 1901, 2, 1—7.

[37b]) *Vidal* und *Siccard*, Presse médic. 1896.

[38]) *E. P. Pick*, Hofmeister's Beiträge. 1901, 1902.

[39]) *Ehrlich*, Zeitschrift für Hygiene. 1892, Bd. XII, S. 183.

[40]) *Brieger* und *Ehrlich*, Zeitschrift für Hygiene. 1893, Bd. XIII, S. 336.

[41]) *Engel*, Leitfaden der klinischen Untersuchung des Blutes. Berlin 1902.

[42]) *Ehrlich* und *Wassermann*, Zeitschrift für Hygiene. 1894, Bd. XVIII, S. 239.

[43]) *Salomonsen* und *Madsen*, Ann. de l'inst. Pasteur. 1896.

[44]) *Schmid* und *Pflanz*, Wiener klinische Wochenschrift. 1896, Nr. 42.

[45]) *Pace*, Maly's Jahresberichte, 1902, S. 930.

[46]) *Castaigne*, La semaine médic. 1897.

[47]) *Bernhard*, cit. nach *Morro*, Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1901.

[48]) *Kraus*, Centralblatt f. Bacteriologie und Pathologie. 1897, Bd. XXI, S. 592.

[49]) *Kraus*, Wiener klinische Wochenschrift. 1901, Nr. 31.

[50]) *Kasel* und *Mann*, Münchener medicinische Wochenschrift. 1899, S. 584.

[51]) *Baumgarten*, Berliner klinische Wochenschrift. 1902, Nr. 43.

[52]) *Kraus* und *Clairmont*, Wiener klinische Wochenschrift. 1900, Nr. 13.

[53]) *A. Czerny*, Prager medicinische Wochenschrift. 1890, Nr. 32, 33.

[54]) *Metschnikoff*, L'immunite, 1901.



(Aus der medizinischen Klinik des Prof. R. v. Jaksch in Prag.)

Über den Einfluß der Fette auf die Magenverdauung und über die Behandlung der Hyperazidität.

Von

Dr. Karl Walko,
klinischem Assistenten.

(Mit 8 Tabellen im Texte.)

Aus der Reihe der Nahrungsmittel sind nur wenige bekannt, welche einen hemmenden Einfluß auf die sekretorische Funktion des Magens, vornehmlich in Bezug auf die Salzsäuresekretion besitzen — die Fette und die Zuckerlösungen.

Durch die Untersuchungen *Pawlows*[1]) und seiner Schüler wurde erwiesen, daß die Fette, sowohl tierische als pflanzliche, einen stark hemmenden Einfluß auf die Saftsekretion des Magens besitzen, und zwar erfolgt die Hemmung der Magenverdauung, wie die letzten Beobachtungen *Pawlows* und *Wirschubskis*[2]) ergaben, reflektorisch durch die Berührung der Duodenalschleimhaut mit Fett.

In dieser Wirkungsweise der Fette, der Herabsetzung respektive Aufhebung auch der bereits begonnenen Sekretion, liegt nun ihr therapeutischer Wert bei einer Reihe von Erkrankungen des Magens, die mit einer vorzeitig einsetzenden oder übermäßigen Saftsekretion einhergehen, wobei sie meist jede medikamentelle Therapie als überflüssig erscheinen lassen.

Die günstige Wirkung der Milchfette — Rahm, Butter — der bei der Ernährung am meisten in Betracht kommenden Nährstoffe, hat sich auch praktisch in zahlreichen Beobachtungen und Versuchen erwiesen.

Aldor[3]) und *Strauß*[3]) fanden bei ihren Untersuchungen nach Rahm und Butter ein Absinken der Werte für die freie Salzsäure sowie der Gesamtazidität und empfehlen daher deren Verabreichung in Berücksichtigung des hohen Nährwertes als die beste diätetische Behandlungsmethode bei Hyperazidität.



Nach *Lobassow*[4]), *Wolkowitsch*[5]) und *Alkimow-Peretz*[6]) wird durch Beimengung von Fetten zur Nahrung, wie sie teils an Hunden experimentell nachwiesen, nicht allein die Menge der Salzsäure, sondern die Menge des Magensaftes überhaupt herabgesetzt, ein Verhalten, welches sich auch bei der Hyperchlorhydrie bestätigt fand (*Buch*[7]). Auch *Backman*[8]) konnte eine bedeutende Hemmung der Sekretion der freien Salzsäure nach Milchfett konstatieren.

Für die Diätotherapie wurden meistens nur die Milchfette herangezogen, doch verdienen auch die pflanzlichen Fette einer besonderen Würdigung, da diese in vielen Ländern ein allgemeines Ernährungsmittel bilden und auch im Volke selbst ihre günstige Wirkung auf gewisse Erkrankungen des Magens bekannt ist. So sah ich in Italien das Olivenöl bei krampfartigen Schmerzen des Magens mit gutem Erfolge als Hausmittel im Gebrauch. Auch *Cohnheim*[9]) berichtet, daß das Trinken von Leinöl in Nordostdeutschland im Volke bei Magenleiden geschätzt ist, nach *Mathieu*[10]) auch in Frankreich. Welch ausgezeichneten Effekt die systematische Verabreichung von Fett besitzt, zeigt ein von *Alkimow-Peretz*[11]) beobachteter Fall von Hyperchlorhydrie und Hypersekretion des Magens, bei welchem nach täglicher Verabreichung von 50—100 *g* Mandelöl sehr bald die Schmerzen schwanden, die freie HCl und die Gesamtazidität in ihren Werten bedeutend zurückging und der Kranke stark an Gewicht zunahm.

Im Hinblick darauf stellte ich es mir zur Aufgabe, die Wirkung des Öles auf die Magenfunktion zu untersuchen und seinen therapeutischen Einfluß auf die Stabilität des Erfolges bei einer Reihe von Magenaffektionen genauer festzustellen:

I. Einfluß des Öles auf die sekretorische Funktion.

Zur Prüfung desselben verabreichte ich das Öl in verschiedenen Quantitäten teils allein, teils zusammen mit einem Probeessen.

Bei folgenden Untersuchungen wurde stets unfiltrierter Magensaft verwendet, da, wie *v. Jaksch*[12]) gezeigt hat, bei Verwendung des filtrierten Magensaftes sehr beträchtliche Verluste bei der Bestimmung der freien Salzsäure auftreten.

Die freie Salzsäure wurde nach positivem Ausfall der *Günzburg*'schen Phloroglucin-Vanillinprobe teils nach der Methode von *Sjögvist-v. Jaksch*[13]) bestimmt, zum Teil gegen frisch bereitetes Kongopapier, die Gesamtazidität mit $n/_{10}$-Natronlauge gegen alkoholische Phenolphthaleinlösung bis zum Auftreten der ersten Rotfärbung titriert.



Tabelle I.

H. W. Hyperazidität.

100 *g* Semmel, 400 cm^3 Wasser.

Zeit der Aushebe-rung	Menge	Freie HCl nach *Sjögvist-v. Jaksch*	Freie HCl titriert	Gesamt-Azidität	Milchsäure	Jod-reaktion	Zucker %	Beschaffenheit des Ausgeheberten
1/2	70	0·0619	14	28	negativ	rot	1·27	—
1	50	0·1284	33	52	»	»	2·77	Fein verteilter Bodensatz
1 1/2	56	0·2187	58	78	»	»	1·913	—
2	38	—	60	84	»	»	—	—
2 1/2	40	—	38	54	»	»	—	—
3	—	—	—	—	—	—	—	Magen leer
		100 *g* Semmel, 50 cm^3 Olivenöl, 400 cm^3 Wasser.						
1/2	36	—	—21	14	negativ	rot	15·136	Dünner Brei mit Öl
1	48	—	—14	24	»	»	17·113	—
2	51	—	24	47	»	»	6·342	—
2 1/2	80	—	38	52	»	rosa	4·379	—
3	42	—	29	38	»	ungef.	1·917	Klarer Saft
3 1/2	12	—	28	36	»	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	Magen leer

C. W. Habituelle Hyperchlorhydrie.

100 *g* Semmel, 400 cm^3 Wasser.

Zeit in Stunden	Menge cm	Freie HCl nach *Sjögvist-v. Jaksch*	Freie HCl titriert	Gesamt-Azidität	Milchsäure	Jod-reaktion	Zucker	Polarisation %	Beschaffenheit des Ausgeheberten
1/2	80	0·3822	106 0·386%	126	—	blau-violett	pos.	3·192	Fein verteilter Bodensatz
1	56	0·2752	75 0·273%	96	—	violett	»	0·55	detto
1 1/2	20	0·1886	48 0·175%	56	—	»	—	—	detto
2	80	0·119	30 0·109%	37·5	—	rot-violett	—	—	Geringer flockiger Bodensatz
3	—	—	—	—	—	—	—	—	Magen leer
		100 *g* Semmel, 400 cm^3 Wasser und 100 cm^3 Olivenöl.							
1	150	negativ	negativ	46	—	violett	pos.	17·064	Breiiger Bodensatz und 30 cm^3 Öl
2	120	0·1329	40 0·146%	66	—	rot	»	9·688	Fein verteilter Bodensatz und 28 cm^3 Öl
3	60	0·1694	44 0·16%	76	—	»	»	1·266	15 cm^3 Öl
4	—	—	—	—	—	—	—	—	Der Magen leer, bei der Ausspülung einzelne Flocken, kein Öl

W. H. Hyperazidität.

12. September: 100 *g* Semmel, 400 cm^3 Wasser.

Zeit in Stunden	Menge	FreieHCl nach *Sjögvist-v. Jaksch*	FreieHCl in cm^3 n/10-NaOH	Freie HCl in %	Gesamt-Azidität	Milchsäure	Zucker	Jodprobe	Gärung	Beschaffenheit des Ausgeheberten
1/2	20	—	33	0·1205	50	—	schwach positiv	violett	—	Dicke breiige Masse
1	60	0·3224	82	0·3003	98	—	2·16%	»	einige Bläschen	Fein verteilter Bodensatz
1 1/2	26	0·319	84	0·3076	104	—	positiv	rot	»	detto
2	48	0·2265	60	0·219	82	—	»	»	»	detto
2 1/2	13	—	26	0·0949	36	—	—	ungef.	—	Klarer Saft
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Magen leer, bei der Ausspülung einzelne feine Flocken

13. September: 100 *g* Semmel, 200 cm^3 Olivenöl, 400 cm^3 Wasser.

Zeit in Stunden	Menge	FreieHCl nach *Sjögvist-v. Jaksch*	Freie HCl	Freie HCl in %	Gesamt-Azidität	Milchsäure	Zucker	Jodprobe	Gärung	Beschaffenheit des Ausgeheberten
1/2	70	—	neg.	—	6	—	8·32%	braunrot	—	20 cm^3 Öl als oberste Schichte, dann eine wässerige gelbe und dickbreiige untere
1	28	0·0814	26	0·073	36	—	positiv	rot	—	9 cm^3 Öl, fein verteilte untere Schichte
1 1/2	200	0·0263	5·5	0·02	15	—	13·32%	schwach-rot	—	—
2	80	—	neg.	—	11	—	3·6%	abgefärbt	—	Oben spärliche Fetttropfen schwimmend
3	30	0·0711	18	0·0657	26	—	1·9%	—	—	Kleinste Öltröpfchen sichtbar, zweischichtig
4	6	—	26	0·073	32	—	—	—	—	Klarer Saft
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Magen leer

M. W. Catarrhus ventr. chron., Dilatat. ventr. grad. levioris.

12. September: 100 *g* Semmel, 400 cm^3 Wasser.

Zeit in Stunden	Menge	HCl nach *Sjögvist-v. Jaksch*	FreieHCl in cm^3 n/10-NaOH	Freie HCl in %	Gesamt-Azidität	Milchsäure	Zucker	Jodprobe	Gärung	Beschaffenheit des Ausgeheberten
1/2	20	—	30	0·1095	45	schw. pos.	schwach positiv	violett	—	Dicke breiige Masse
1	30	0·159	40	0·146	50	—	positiv	rot	—	Fein verteilter Bodensatz
1 1/2	48	0·216	56	0·2044	61	—	»	»	Blasen	—
2	80	0·1599	42	0·1533	48	—	3%	»	geringe Blasenbildung	Gelbe Flüssigkeit mit fein verteiltem Bodensatz
2 1/2	60	0·1437	36	0·1314	44	—	4·9%	»	»	—
3	20	—	20	0·073	24	—	positiv	schw. rötlich	—	—
3 1/2	16	—	10	0·0365	18	—	negativ	ungef.	—	Klarer Saft
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Magen leer

13. September: 100 *g* Semmel, 200 *cm*³ Olivenöl und 400 *cm*³ Wasser.

Zeit in Stunden	Menge	HCl nach *Sjögvist-v. Jaksch*	Freie HCl in *cm*³ n/10-NaOH	Freie HCl in %	Gesamt-Azidität	Milchsäure	Zucker	Jodreaktion	Gärung	Beschaffenheit des Ausgeheberten
1/2	80	negativ	negativ	negativ	30	—	schw. pos.	violett	—	11 *cm*³ Öl über dickbreiigen Massen
1	40	0·0897	20	0·073	34	—	pos	rot	—	Obere ölige, mittlere klare und untere fein verteilte Schichte
1 1/2	20	—	24	0·0876	36	—	»	»	—	—
2	96	0·0631	16	0·0584	30	—	8·8%	»	—	Einzelne Fettropfen oben
3	35	—	30	0·1095	46	—	8·09%	rosa	—	Einzelne Fettropfen über einer klaren Schichte
4	200	0·1721	46	0·1679	54	—	0·94%	ungef.	—	Kein Fett sichtbar
5	20	—	30	0·1095	41	—	—	—	—	Klarer Saft
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Magen leer, bei der Spülung kein Fett

H. V. Hyperazidität.

Patient erhält 100 *g* Semmel und 400 *cm*³ Wasser.

Zeit der Entnahme in Stunden	Menge in *cm*³	Freie HCl in *cm*³ n/10-NaOH	Freie HCl in %	Gesamt-Azidität	Beschaffenheit des Ausgeheberten
1/2	30	30	0·1095	48	Zur Hälfte fein verteilte Massen als Bodensatz
1	58	76	0·2774	86	—
1 1/2	85	80	0·292	90	—
2	30	62	0·2263	76	Geringe Mengen fein verteilten Bodensatzes
2 1/2	30	30	0·1095	38	—
3	—	—	—	—	Magen leer, bei der Nachspülung trübe Flüssigkeit mit Flocken

Patient erhält 100 *cm*³ Olivenöl allein.

Zeit der Entnahme in Stunden	Menge in *cm*³	Freie HCl in *cm*³ n/10-NaOH	Freie HCl in %	Gesamt-Azidität	Beschaffenheit der Ausgeheberten
1 1/2	42	negativ	negativ	13	Über dem trüben Magensaft 8 *cm*³ Öl
2 1/2	30	negativ	negativ	22	Über dem Magensaft 22 *cm*³ Öl
3 1/2	20	10	0·0365	16	Gelblichtrübe Flüssigkeit, auf der einzelne Fettropfen schwimmen
4 1/2	36	20	0·073	26	Gelblichtrübe Flüssigkeit ohne makroskopisch sichtbares Fett
5	—	—	—	—	Magen leer, bei der Ausspülung trübe Flüssigkeit, kein Fett

Patient erhält 200 cm^3 Olivenöl allein.

Zeit der Entnahme in Stunden	Menge in cm^3	Freie H Cl in cm^3 n/10-Na OH	Freie H Cl in %	Gesamt-Azidität	Beschaffenheit des Ausgeheberten
1½	20	negativ	negativ	—	Das Ausgeheberte bestand außer Öl nur aus einigen Kubikcentimetern Magensaft
2½	46	negativ	negativ	10	Die eine Hälfte Öl, die andere trüber Saft
3	30	12	0·0438	21	10 cm^3 Öl
3½	25	36	0·1314	50	Trüber Saft mit einigen Öltropfen
4½	8	8	0·0292	16	Klarer Magensaft, kein Fett
5	—	—	—	—	Magen leer, bei der Ausspülung trübe Flüssigkeit

M. J. Dilatatio ventriculi grad. lev., Hyperazidität.

Patient erhält 100 *g* Semmel und 400 cm^3 Wasser.

Zeit der Entnahme in Stunden	Menge in cm^3	Freie H Cl in cm^3 n/10-Na OH	Freie H Cl in %	Gesamt-Azidität	Beschaffenheit des Ausgeheberten
1	40	40	0·1606	52	Dicke, breiige Masse
1½	50	58	0·2117	66	Fein verteilter Bodensatz, drei Viertel des Ausgeheberten
2	60	40	0·146	52	Fein verteilter Bodensatz
2½	68	30	0·1095	40	—
3	40	22	0·0803	30	—
3½	20	16	0 0584	26	Klarer Saft mit geringem Bodensatz
4	—	—	—	—	Magen leer

M. J. erhält 100 cm^3 reines Olivenöl allein.

Zeit der Entnahme in Stunden	Menge in cm^3	Freie H Cl in cm^3 n/10-Na OH	Freie H Cl in %	Gesamt-Azidität	Beschaffenheit des Ausgeheberten
1½	18	negativ	negativ	—	Milchig trüber Magensaft mit 10 cm^3 Öl
2½	50	negativ	negativ	2	12 cm^3 Öl
3½	40	28	0·1022	42	8 cm^3 Öl
4½	15	6	0 0219	24	Einzelne Fettropfen über dem milchigen Magensaft
5	—	—	—	—	Magen leer

Derselbe erhält 200 cm^3 Olivenöl.

Zeit der Entnahme in Stunden	Menge in cm^3	Freie HCl in cm^3 $n/_{10}$-NaOH	Freie HCl in %	Gesamt-Azidität	Beschaffenheit des Ausgeheberten
$1^1/_2$	45	—	—	4	30 cm^3 Öl über trübem Saft
$2^1/_2$	40	14	0·0511	22	Klarer Saft mit 20 cm^3 Öl
$3^1/_2$	30	23	0·0839	33	Gelber klarer Saft mit 16 cm^3 Öl
$4^1/_2$	20	20	0·073	30	5 cm^3 Öl
5	16	2	0·0073	6	Klarer Saft mit wenigen Fetttropfen
6	—	—	—	—	Magen leer

Aus den Tabellen ist ersichtlich, daß durch das Olivenöl in kleinen wie in größeren Dosen nicht allein eine bedeutende Verzögerung der Salzsäureausscheidung zu stande kommt, sondern die Werte der freien Salzsäure und der Gesamtazidität auch im weiteren Verlaufe des Verdauungsaktes sich innerhalb weit niedrigerer Grenzen bewegen, als dies ohne Öl der Fall ist.

Aus den Tabellen ist aber auffällig, daß der Verabreichung einer größeren Menge von Öl durchaus nicht gleichsinnig ein stärkeres Sinken der Sekretion entspricht, und es ist dieser Befund insofern für praktische Zwecke wichtig, als bereits geringere Fettmengen hinreichen, um den gewünschten Erfolg herbeizuführen.

II. Einfluß des Öles auf die motorische Funktion.

Ewald und *Boas*[14]) kamen in ihren Untersuchungen über die Bedeutung des Fettes für die Magenverdauung zu dem Schlusse, daß ein größerer Fettzusatz zur Nahrung (5—30 *g* Speck) die Verdauung behindert und sahen den Grund darin, daß das Fett lange im Magen verbleibt und während der Verdauung Fettsäuren abspaltet, die auf den Chemismus nicht ohne Einwirkung bleiben.

Zawilski[15]), *Frank*[16]), *Sörensen*[17]) und *Brandenburg*[17]) sprechen sich gleichfalls für eine Verzögerung der normalen Verdauung durch Fettbeigabe aus, ja *Mathes*[18]) und *Marguardsen*[18]) weisen darauf hin, daß Fette oder stark fetthaltige Nahrungsmittel enorm lange im Magen verweilen, daß bei Verfütterung von gemischter oder stark fetthaltiger Nahrung die gesamte Nahrung und nicht etwa nur das Fett verhältnismäßig lange im Magen verweilen.

Diese Autoren betonen, daß reichliche Fettgaben eine recht große Inanspruchnahme der regulatorischen Fähigkeiten des Magens bedingen und somit eine starke Belastung desselben darstellen.



Dahingegen fand *Strauß*[19]) auf Grund eingehender Untersuchungen, daß den Milchfetten keine hemmende Einwirkung auf die Magenmotilität zukommt bei motorisch gesundem Magen, aber auch bei motorischer Insuffizienz eine Beeinträchtigung der Motilität nicht besteht, vielmehr das subjektive Verhalten der Patienten bei Fettdiät ein ausgezeichnetes ist.

Mit Recht erwähnt *Strauß*, daß die Diabetiker monatelang größere Fettdosen vertragen, ohne daß sich die geringsten Störungen der Magenmotilität zeigen.

Auch *Backman*[20]) fand keinen erheblichen Unterschied in der Verlängerung des Digestionsaktes mit oder ohne Fett.

Durch die Untersuchungen *Pawlows*[21]) über die Regelung des Übertrittes des Mageninhaltes in den Darm haben wir erfahren, daß durch eine reflektorische Wirkung der ausgetretenen sauren Massen eine temporäre Sperrung des Magenausganges und die Aufhebung der austreibenden Bewegungen des Magens veranlaßt werden.

In gleicher Weise wie durch den Säurereflex sollen auch durch die Fette vom Duodenum aus die evakuierenden Bewegungen des Magens gehemmt und die Muskeln des Magenausganges geschlossen werden (*Serdjukow*[22]), *Lintwarew*[23]).

Um nun den Einfluß des Öles auf die Motilität zu prüfen, gab ich bestimmte Mengen von Öl teils allein, teils mit anderen Probeessen zusammen und verglich die Zeiten, in welchen erstens Öl im Magen nicht mehr vorhanden, zweitens der Magen leer war, d. h. kein Magensaft mehr gewonnen werden konnte.

Bei diesem Vergleich fand ich, daß die Verdauungszeit z. B. bei 100 *g* Semmel durch Darreichung von 50—200 *g* Öl 1—1$^1/_2$ Stunden verzögert wird. Bei Verabreichung von 50—200 *g* Olivenöl allein hat dasselbe in 4$^1/_2$—5 Stunden den Magen verlassen.

Es dürfte der Vorgang so sein, daß gleich anfangs geringe Mengen von Öl in das Duodenum gelangen und von hier gleichzeitig auf die Sekretion und die Motilität einwirken.

Doch ist die Wirkung des Öles ebenso wie der Säurereflex keine unbeschränkt lange, sondern scheint 1—2 Stunden nach der Höhe der Verdauung zu erlöschen.

Bei Beobachtung der Aufenthaltszeiten des Fettes zeigten sich bei einem und demselben Individuum keine wesentlichen Unterschiede je nach der Menge des Öles.

Demnach ergab sich auch hier wie bei den Mengen der nach Fettdarreichung sezernierten Salzsäure kein den Mengen des eingeführten Fettes proportionales Verhalten.

Der von *Pawlow* und seiner Schule gefundene Chemoreflex durch das Fett vom Duodenum aus erklärt uns die etwas verlängerte Aufenthaltsdauer der Speisen bei Anwesenheit von Fett im Magen.

Doch stellt dieser normale Mechanismus des Assimilationsprozesses des Öles respektive der Fette im Magen keine Störung der motorischen Funktion des Magens dar. Als Beweis dessen diene der Umstand, daß auch größere Öldosen, durch längere Zeit gereicht, keine Herabsetzung der motorischen Kraft des Magens bedingen.

Man könnte diese Verzögerung im Sinne eines zweckmäßigen Zusammenwirkens zwischen Magen und Darm damit erklären, daß die anfänglich in den Darm gelangenden Fettmengen den Magen so lange verschlossen halten, bis es — als mächtiger Erreger der Fermentsekretion — auch dem restierenden Fett eine reiche Menge von fettspaltendem Ferment im Darme gesichert hat.

Dieses Verhalten entspricht aber durchaus nicht einer schwereren Verdaulichkeit, wie man anzunehmen gewohnt ist.

Ja in Berücksichtigung des hohen Nährwertes des Öles respektive der Fette ist die Verweildauer auch keine längere als jene der dem gleichen Kalorienwert entsprechenden Mengen von anderen Nahrungsmitteln, z. B. Fleisch oder Kohlehydraten.

Die gute Verdaulichkeit der Milchfette und Ölemulsionen zeigt sich weiter in der Ausnützung der Fette sowohl bei normalem als auch bei krankem Magen.

v. Noorden[24]), dem wir darüber die ersten Untersuchungen verdanken, fand bei einem Falle von Hyperazidität und Hypersekretion mit Dilatation des Magens eine gute Ausnützung des Fettes, welche auch durch weitere Untersuchungen von *Dapper*[25]) und *Kraus*[26]) bei gleichzeitiger Anwendung von Kochsalzquellen und des Karlsbader Wassers bestätigt wurde. Auf Grund eingehender Stoffwechselversuche zeigten auch *Aldor*[5]) und *Strauß*[3]), daß die Toleranz für Fette bei Hyperchlorhydrie eine sehr weitgehende ist, und daß die bei dieser Erkrankung oft darniederliegende Ernährung durch die Fettnahrung bedeutend gehoben wird, welch gute Resultate auch *Buch*[7]) bei sechs Fällen von Hyperchlorhydrie feststellen konnte.

Die Einwirkung des Öles auf die Motilität und zugleich Sekretion des Magens erweist sich für eine Reihe von Magenerkrankungen geradezu als heilend; so z. B. bei der Hyperazidität, mit welcher häufig, worauf *Riegel* hinwies, eine Hypermotilität kombiniert ist, und gerade hier ist die Wirkung des Öles geeignet, einen Ausgleich zu schaffen.



Berücksichtigt man weiter die guten Erfolge des Öles bei Hyperazidität und Hypersekretion mit Pylorospasmus, so muß man schon aus der klinischen Beobachtung allein sagen, daß erstens die bei Hyperazidität mit Pylorospasmus bestehenden krampfartigen Schmerzen auffällig rasch verschwinden und die durch Herabsetzung der Hypersekretion und Hypermotilität bei dauerndem Pylorusverschluß häufig sich entwickelnde Magenerweiterung durch Öleingießung hintangehalten und, wenn sie schon vorhanden ist, günstig beeinflußt werden kann.

Es ist aus der klinischen Beobachtung allein ersichtlich, daß sich der Chemoreflex des Fettes vom Duodenum aus und der Säurereflex, der direkt bei der Hyperazidität zu Pylorospasmus führen kann, einander nicht zu einer Verschlechterung des Zustandes unterstützen.

Man sieht ferner, daß nach Beseitigung des Pyloruskrampfes durch Herabsetzung der Hypersekretion und Hypermotilität der vom Fett bedingte reflektorische Pylorusverschluß nicht hinreicht, um eine Dilatation zu erzeugen.

Auch bei anazidem Magen mit sonst normaler motorischer Kraft ist die Verweildauer des Öles keine so enorm lange, wie allgemein angenommen wird.

Als Beweis dessen diene die Beobachtung bei einem Falle von chronischem Magenkatarrh mit Anazidität nach Verabreichung von 100 *g* Öl auf nüchternem Magen.

Tabelle II.

Datum	Zeit in Stunden	Menge	H Cl	Gesamt-Azidität	Milchsäure	Beschaffenheit des Ausgeheberten
19. Septemb.	$2^1/_2$	80	—	24	schw. pos.	20 cm^3 Öl
—	$3^1/_2$	10	—	10	neg.	Milchig trüber Magensaft mit einigen Öltropfen
—	$4^1/_2$	10	—	8	neg.	Vereinzelte kleine Tröpfchen
—	5	—	—	—	—	Magen leer, bei der Spülung kein Öl

Ebenso machte ich öfters bei hochgradiger motorischer Insuffizienz des Magens mit Ektasie die Beobachtung, daß von dem gleichzeitig mit der Mahlzeit verabreichten Öl in Dosen von 200 cm^3 sich nach 8 oder 12 Stunden nichts mehr vorfand, während noch reichliche Speisereste zum Vorschein kamen.

III. Fettspaltung im Magen.

Von großer Bedeutung für die therapeutische Verwendung der Fette ist das Schicksal derselben im Magen.

Die Arbeiten über den Anteil des Magens an der Verdauung der Fette nehmen gleichsinnig das Vorhandensein des Steapsins im Magen an, gehen jedoch über den Umfang der Spaltung der Fette weit auseinander.

Mercet[27]) war einer der ersten, welche feststellten, daß der Magen im stande ist aus den Fetten der Nahrung Fettsäuren zu bilden. Er wies dies bei Hunden nach, die 1 – 5 Stunden nach der Fütterung mit Fleisch und Hammelfett getötet wurden.

Der Ätherextrakt des Mageninhaltes war in warmer Galle löslich und gab beim Abkühlen im Gegensatz zu den neutralen Fetten eine Emulsion.

Cash[28]) zeigte, daß sich im Magen Bedingungen finden müssen, welche eine Zerspaltung des neutralen Fettes in Glyzerin und Fettsäuren bewerkstelligen können.

Er stellte fest, daß der Magensaft aus dem neutralen Fett eine geringe Menge von Fettsäuren abzuspalten vermag und daß die Menge der letzteren bei Gegenwart von 2‰ HCl am größten war. Er nahm ein durch Glyzerin extrahierbares Ferment als die Ursache der Fettspaltung an.

Ogata[29]) fand, daß die Zerlegung der höheren Neutralfette im Magen sehr gering ist.

Auch *Ewald*[30]) und *Boas*[30]) nahmen eine Fettspaltung im Magen an und schlossen aus dem früheren Verschwinden des Öls nach Eingießung von Stärkelösung in den Magen, daß die Ölverluste in dem Ausgeheberten mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf eine Resorption der Fette im Magen zu beziehen seien.

Müller[31]) nahm an, daß die fettspaltende Wirkung allein dem Pankreas von allen Drüsen des Verdauungskanales spezifisch zukomme. Er fand bei einem Falle von Ulcus ventriculi, daß im Magen fünf Stunden nach der Mahlzeit nur 2·7% des Fettes, bei einem Falle von Pylorusstenose mit Ektasie im zersetzten Mageninhalte 4·9% des Fettes gespalten waren.

Marpmann[32]) konstatierte, daß auch durch Erwärmung von künstlichem Magensaft mit Fett auf Bluttemperatur nach 24 Stunden Fettsäuren und Glyzerin entstehen.

Klemperer[33]) und *Scheuerlen*[33]) kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Resultate, daß der Magen unter normalen Bedingungen 1 bis



2% Fettsäuren aus dem neutralen Fett abspalte; bei längerem Verweilen im Magen steigt die Menge der freien Fettsäuren und beträgt bei enormen Gärungsvorgängen im dilatierten Magen 6%. Diese Autoren zeigten ferner, daß durch Bakteriengemische des Magens bei einer Einwirkung von drei Stunden ungefähr 0·5% Fettsäuren abgespalten werden. Da aber im Magen die dreifache Menge von Fettsäuren frei wird und hier die Bedingungen für die Einwirkung von Bakterien weit ungünstiger sind, so ist diese Abspaltung zum großen Teile auf die physiologische Wirkung der Magenschleimhaut zurückzuführen. Eine Aufsaugung von neutralem Fett oder Fettsäuren findet im Magen nicht statt.

Klug [34]) stellt das Magensteapsin in Abrede und auch *Contejean* [35]) bezieht die Verringerung einer bestimmten Fettmenge im Magen bei Versuchen an Schafen weder auf die fettspaltende Eigenschaft des Magens noch auf eine bakterielle Zersetzung, sondern glaubt, daß in den Magen rückläufig hineingelangter Pankreassaft trotz der sauren Reaktion des Mageninhaltes seine Wirkung entfaltet habe.

Vaughan Harley [36]) fand beim Hunde sieben Stunden nach Milchfütterung 77·74% Neutralfett und 18% freie Fettsäuren; beim pankreaslosen Tier 31·29% freie Fettsäuren. *Harley* bezieht dies auf den längeren Aufenthalt, den bei pankreaslosen Tieren die Speisen im Magen haben.

Volhard [37]), dem wir die eingehendsten Untersuchungen über die Fettspaltung und das Magensteapsin verdanken, fand bei Einführung von Eierfett eine Fettspaltung von zirka 78·8% im Durchschnitt von 52 Extraktionen, desgleichen eine weitgehende Spaltung von Milchfett. Ein Versuch mit einer Olivenöl-Gummilösung fiel negativ aus. *Volhard* gab weiter an, daß auch ein Magen, welcher keine oder nur geringe Mengen von HCl absondere, sich bezüglich der Fettspaltung wie ein gesunder verhält.

In einer zweiten Arbeit erbrachte *Volhard* [38]) den exakten Nachweis des fettspaltenden Fermentes im Magen und fand von dem fast neutral eingeführten Eierfette innerhalb 1½—2 Stunden etwa 70% als Fettsäure abgespalten. Nach seiner Anschauung hängt die Fettspaltung weniger von der Natur des Fettes ab, als von seiner Emulgierbarkeit. Im Magen wird sich die Fettspaltung auf die natürlich präformierten Emulsionen beschränken, da die saure Reaktion eine Emulgierung der Fette verhindert.

Im folgenden suchte ich weiters die Menge des fettspaltenden Fermentes unter dem Einfluß der einzelnen Nahrungsmittel festzustellen.



Tabelle III.

Fall, Diagnose	Art des Probeessens	Freie H Cl	Gesamt-Azidität	Menge und Art des zu 20 cm^3 Magensaft zugesetzten Fettes	Erste Titration: Durch Ferment abgespaltene Fettsäuren	Zweite Titration: Durch Verseifung abgespaltene Fettsäuren	Summe der Fettsäuren in 50 cm^3 Äther	Prozente der durch Fermente abgespaltenen Fettsäuren
M. Tumor cerebri	100 *g* Semmel, 400 cm^3 Wasser	56	89	—	1·6	1·7	3·3	—
					1·5	1·7	3·2	—
				1 cm^3 Olivenöl	2·4	21·4	23·8	} 3·79
					2·3	21·5	23·8	
	100 *g* gehacktes gekochtes Rindfleisch, 100 cm^3 Wasser	42	105	—	1·5	5·6	7·1	—
				1 cm^3 Olivenöl	6·3	21·4	27·7	} 24·26
					6·6	20·7	27·3	
	600 cm^3 Milch	40	99	—	1·8	2·3	4·1	—
					1·8	2·3	4·1	—
				1 cm^3 Olivenöl	7·2	20·4	27·6	} 22·18
					7·8	20·6	28·4	
H. Hyperazidität	100 *g* Semmel, 400 cm^3 Wasser	66	80	—	1·1	1·3	2·4	—
					1·2	1·3	2·5	—
				30 cm^3 einer 5%igen Mandelölemulsion	7·2	29·6	36·8	} 18·001
					7·8	30·8	38·6	
	100 *g* gehacktes gekochtes Rindfleisch, 400 cm^3 Wasser	80	151	—	2·2	4·2	6·4	—
				30 cm^3 einer 5%igen Mandelölemulsion	15·6	19·8	35·4	} 45·91
					15·8	20·4	36·2	

	600 cm^3 Milch	90	185	— 30 cm^3 einer 5%igen Mandelölemulsion	1·5 16·1 16·7	2·8 17·6 17·1	4·3 33·7 33·8	— } 50·59	
H. Hyperazidität	100 g Semmel, 400 cm^3 Wasser	75	101	— 30 cm^3 einer 5%igen Mandelölemulsion	0·6 4·8	1·1 28·3	1·7 33·1	— 13·37	
	100 g gekochtes gehacktes Rindfleisch, 400 cm^3 Wasser	59	122	— 30 cm^3 einer 5%igen Mandelölemulsion	2·4 8·9 9·1	4·2 23·8 22·9	6·6 32·7 32·0	— } 25·67	
	600 cm^3 Milch	48	77	— 30 cm^3 einer 5%igen Mandelölemulsion	1·8 1·9 17·6 17·0	2·3 2·35 18·9 18·3	4·1 4·25 36·5 35·3	— — } 48·69	
Sch. Cat. ventr. chron. Anazidität fors. Carc. ventr., Dilatatio ventriculi	100 g Semmel, 400 cm^3 Wasser	negativ Milchsäure positiv	22	— 30 cm^3 einer 5%igen Mandelölemulsion	2·3 6·2 6·8	4·1 31·0 31·2	6·4 37·2 38·0	— } 13·37	
	100 g gehacktes gekochtes Rindfleisch	negativ Milchsäure positiv	39	— 30 cm^3 einer 5%igen Mandelölemulsion	2·3 8·3	2·8 32·3	5·1 40·6	— 16·94	
	600 cm^3 Milch	negativ	31	— 30 cm^3 einer 5%igen Mandelölemulsion	2·1 17·0 17·8	2·9 28·5 29·1	4·0 45·5 46·9	— } 77·78	

Nach *Pawlow* ist der Gehalt des Pankreassaftes an fettspaltendem Ferment am größten nach Milchdarreichung, dreimal kleiner nach Fleischnahrung und am kleinsten nach Brotdarreichung.

Im Sinne des Anpassungsvermögens respektive der spezifischen Sekretion müßte auch im Magen ein gleiches Verhalten vorhanden sein.

Meine Versuchsanordnung war nun so, Magensäfte bei einer bestimmten Ausheberungszeit auf Fette mehrere Stunden einwirken zu lassen, während welcher das Gemisch bei Körpertemperatur mittels eines Schüttelmotors beständig geschüttelt wurde.

Ich benützte dazu teils reines, völlig neutrales Olivenöl, teils eine 5%ige Emulsion von Mandelöl.

Zur Bestimmung des Neutralfettes und der Fettsäuren verwendete ich anfangs die von *v. Mering* [39]) vorgeschlagene Methode der Trocknung der Flüssigkeit mit Kaolin und Natrium sulfuricum siccum und nachfolgender Extraktion im *Soxhlet*schen Apparat.

Mit dieser Methode erhielt ich aber trotz gleicher Versuchsbedingungen öfters weit auseinandergehende Resultate, namentlich im Vergleich mit anderen Methoden der Fettextraktion.

Der Hauptfehler lag, wie schon *Pflüger* [40]) nachwies, in der Unvollständigkeit der Extraktion der Neutralfette durch den *Soxhlet*schen Apparat. Auch *Stade* [41]) hebt hervor, daß mit dieser Methode die Fettsäuren leichter und vollständiger extrahiert werden als die Neutralfette, ferner, daß während der Trocknung der zu untersuchenden Verdauungsgemische mit Kaolin eine recht beträchtliche Fettspaltung stattfindet.

Um diese Fehler zu umgehen, bediente ich mich des Verfahrens von *Stade* in folgender Weise:

20 cm^3 Magensaft plus einer bestimmten Fettmenge wurden nach drei Stunden langem Schütteln bei 37° C. mit 75 cm^3 neutralem Äther und zur Beschleunigung der Schichtung mit 2 cm^3 Alkohol übergossen, gut verkorkt und 15 Minuten geschüttelt.

Sobald sich nach Beendigung des Schüttelns der Äther von dem Verdauungsgemisch getrennt und geklärt hatte, wurden 50 cm^3 desselben in ein Kölbchen abgegossen, mit 75 cm^3 neutralem Alkohol versetzt und mit wässeriger $n/_{10}$-Natronlauge titriert. Danach wurden 10 cm^3 Normalnatronlauge zugegeben und die Kölbchen zwei Stunden lang auf einem kochenden Wasserbade unter dem Rückflußkühler der Verseifung unterworfen. Die aus den Neutralfetten so gebildeten Seifen wurden durch 10 cm^3 Normalsalzsäure gespalten, wobei gleichzeitig das überschüssige Alkali gebunden wird, und durch eine zweite Titration die Neutralfette als Fettsäuren bestimmt.



Diese wenig umständliche Methode eignet sich ausgezeichnet für klinische Versuche, und man erhält so bei gleichmäßiger Versuchsanordnung einen ganz guten Einblick in die Wirkung des Magensteapsins.

In der Tabelle III wurden die Prozente der durch Fermente abgespaltenen Fettsäuren derart berechnet, daß von der Summe der Fettsäuren und der bei der ersten Titration gefundenen Werte nach Beigabe von Fett jeweilig die Mittelwerte, die sich für den verwendeten Magensaft *allein* ergaben, in Abrechnung gebracht wurden.

Die Resultate vorstehender Tabellen ergaben eine vollständige Bestätigung der Voraussetzung.

Die Menge des fettspaltenden Fermentes ist am größten nach Milchnahrung, kleiner nach Fleischnahrung und am kleinsten nach Kohlehydraten.

Dabei erscheint in Übereinstimmung mit *Volhard* die Spaltung der präformierten Emulsionen größer als die der nicht emulgierten Fette.

Bezüglich der weiteren Angabe von *Volhard,* welcher keine oder nur geringe Mengen von HCl absondere, sich bezüglich der Fettspaltung wie ein gesunder verhält, untersuchte ich zwei Fälle von Magencarcinom mit Fehlen von freier HCl und Pepsin und fand mittels der Methode von *v. Mering* in dem einen Falle gar keine, in dem anderen eine verhältnismäßig sehr geringe Fettspaltung.

Demgegenüber war im letzten Falle in Tabelle III die Fettspaltung eine sehr große.

IV. Einfluß des Fettes auf die gleichzeitige Digestion anderer Nahrungsmittel.

Ich suchte im folgenden festzustellen, ob und welche Änderungen die Eiweiß- und Kohlehydratverdauung im Magen durch die von den Fetten ausgehende Hemmung der Saftproduktion respektive Salzsäuresekretion erleidet.

Um den *Einfluß der Fette auf die Eiweißverdauung* im Magen zu prüfen, bediente ich mich des Verfahrens von *Heinrich*[42]), das der *Müller*schen Methode[43]) zur Bestimmung des Umfanges der Zuckerverdauung nachgebildet ist.

Dasselbe beruht im wesentlichen auf der Bestimmung des Verhältnisses von gelösten und ungelösten Eiweißkörpern im Magen, welches für dieselbe Eiweißnahrung und dieselbe Zeit der Ausheberung als Norm einer physiologischen Proteolyse gelten darf.

Heinrich fand bei gesunden erwachsenen Personen nach einer Stunde im Durchschnitte ein Drittel der Gesamteiweißmenge im Magen gelöst. Die Lösung findet ohne Auftreten der freien HCl statt; Zufuhr von Amylazeen zur Fleischnahrung begünstigt die Proteolyse im Magen im Durchschnitte um 10%.

Bei meinen Versuchen erhielten die Kranken 100 *g* feingehacktes gekochtes, fettfreies Rindfleisch und 400 *cm*³ Wasser. Nach 1½ Stunden, während welcher Zeit die Patienten herumgingen, wurde ausgehebert und je 10 *cm*³ des Exprimierten zur Trennung der flüssigen und festen Bestandteile zentrifugiert und der Rückstand einigemale mit destilliertem Wasser nachgewaschen.

In beiden Teilen wurden in Doppelanalysen der N-Gehalt nach *Kjeldahl* bestimmt, die Eiweißmenge durch Multiplizieren mit dem Faktor 6·25 erhalten. Am nächstfolgenden Tage erhielten die Patienten dasselbe Quantum Fleisch, Wasser und 50 *g* Knochenmark respektive 50 *cm*³ Olivenöl, letzteres vor der Nahrungsaufnahme eingegossen. Auch hier wurde nach 1½ Stunden ausgehebert und je 10 *cm*³ zur Bestimmung verwendet.

Die Trennung der gelösten und ungelösten Bestandteile gestaltete sich hier etwas schwieriger, als das Fett in dem Zentrifugiergläschen oben eine dicke Schichte absetzte. Ich goß nun das Fett und die Flüssigkeit auf ein kleines Filter, wusch die Bestandteile mehrmals nach, desgleichen auch nachher das Filter und spülte zum Schluß den Rückstand wieder zu den unlöslichen Bestandteilen zurück.

In der Tabelle IV, S. 159, sind die Ergebnisse dieser Untersuchung verzeichnet.

Aus den nachstehenden Zahlen ergibt sich, daß die gleichzeitige Zufuhr von leicht verdaulichen Fetten eine Störung der Proteolyse nicht verursacht.

Bei der Hyperazidität geht die Eiweißverdauung ungleich rascher vor sich, so daß nach 1½ Stunden die gelösten Eiweißkörper den ungelösten an Menge gleich sind, ja die letzteren meist überwiegen.

Ersterer Befund steht in vollem Einklang mit den Untersuchungen von *Wicke*[44]) und *Weiske*[44]), daß die Verdauungsdepression der N-haltigen Nahrungsbestandteile durch Einfuhr von leicht resorbierbarem Fett keine so hohe ist, als daß sie zu einer unvollständigen Verdauung führen würde.

Bezüglich der Kohlehydratverdauung ergibt sich aus den Tabellen I und V, S. 144 und 162, daß die Stärkeverdauung durch



Tabelle IV.

Fall, Diagnose	Nahrung	Freie HCl in cm³ n/10-NaOH	Gesamt-Azidität	Für 100 cm³ Magensaft				Verhältnis des ungelösten zum gelösten Eiweiß
				ungelöst		gelöst		
				N	Eiweiß	N	Eiweiß	
St. J.	100 g Fleisch, 400 g Wasser	— 30	49	0·5705	3·565	0·3325	2·078	100 : 57·67
Bronchitis, Magen gesund	100 g Fleisch, 400 g Wasser, 50 g Knochenmark	— 28	38	0·399	2 4937	0·2555	1·596	100 : 64
E.	100 g Fleisch, 400 g Wasser,	— 19	47·5	0·532	3·325	0·1855	1·1594	100 : 34·86
Catarrhus ventr. chr., Tumor lienis	100 g Fleisch, 400 g Wasser, 50 g Knochenmark	— 17	37	0·63	3·9375	0·2415	1·509	100 : 42·66
Fr. M.	100 g Fleisch, 400 g Wasser	86	142	0·259	1·618	0·539	3·3687	100 : 208·2
Hyperazidität	100 g Fleisch, 400 g Wasser, 50 g Knochenmark	45	99	0·2695	1·6844	0·4095	2·5593	100 : 151·9
H.	100 g Fleisch, 400 g Wasser	97	174	0·420	2·625	0·504	3·15	100 : 120
Hyperazidität	100 g Fleisch, 400 g Wasser, 50 cm³ Öl	44	122	0·2695	1·684	0·3185	1·9906	100 : 118
Derselbe	100 g Fleisch, 400 g Wasser	92	170	0·154	0·9625	0·5845	3·653	100 : 379
	100 g Fleisch, 400 g Wasser, 50 cm³ Öl	44	65	0·203	1·268	0·637	3·981	100 : 314
B.	100 g Fleisch, 400 g Wasser	13	107	0·560	3·500	0·350	2·1875	100 : 62 48
Bronchitis, Catarrhus ventr.	100 g Fleisch, 400 g Wasser, 50 cm³ Öl	— 11	39	0·315	1·9687	0·189	1·2812	100 : 65·58
Derselbe	100 g Fleisch, 400 g Wasser	5	86	0·4235	2·646	0·2135	1·334	100 : 50·4
	100 g Fleisch, 400 g Wasser, 50 cm³ Öl	— 7	71	0·522	3·259	0·192	1·203	100 : 36·9
J.	100 g Fleisch, 400 g Wasser	45	74	0·168	1·05	0·2135	1·334	100 : 127
Dilatatio ventriculi	100 g Fleisch, 400 g Wasser, 50 cm³ Öl	— 15	37	0·182	1·1137	0·161	1·006	100 : 88·46
W.	100 g Fleisch, 400 g Wasser	54	77	0·441	2·756	0 5075	3·172	100 : 115
Dilatatio ventr., Hyperazidität	100 g Fleisch, 400 g Wasser, 50 cm³ Öl	— 12	39	0·2345	1·4656	0·2485	1·553	100 : 105·97
Sp.	100 g Fleisch, 400 g Wasser	— 20	54	0·4235	2·6469	0·2415	1·5094	100 : 57·02
Cat. ventr. acut.	100 g Fleisch, 400 g Wasser, 50 cm³ Öl	— 18	41	0·4127	2·7672	0·280	1·750	100 : 63·24

die gleichzeitige Anwesenheit von Öl und Knochenmark in bedeutendem Maße gefördert wird. Es erhellt dies sowohl aus dem relativ früheren Verschwinden der sich mit Jodlösung färbenden Saccharifizierungsprodukte und aus den bedeutend größeren Werten für die rechtsdrehenden Substanzen.

Es ist dieses Verhalten leicht verständlich, da die sonst bei Hyperazidität und Hypersekretion durch die vorzeitige Salzsäuresekretion erfolgende Behinderung des amylolytischen Stadiums der Verdauung durch die Verzögerung und Herabsetzung der Salzsäuresekretion bei Fettzufuhr wegfällt.

Die Zuckerbildung kann bei gleichzeitiger Anwesenheit von Fetten ungestört verlaufen.

Es ist allerdings auffallend, daß sich der gebildete Zucker in größeren Mengen durch Stunden im Magen aufhielt.

Doch entspricht die längere Dauer des Vorhandenseins von rechtsdrehenden Substanzen im Magensaft den Befunden von *Strauß*, daß konzentriertere Zuckerlösungen relativ länger im Magen verweilen.

Ein weiterer Vorteil der Bildung größerer Zuckermengen bei Hyperazidität liegt in der Hemmung der Salzsäureproduktion. Denn wie *Strauß*[45]) nachwies, besitzen Zuckerlösungen die Eigenschaft, die freie HCl sowie die Gesamtazidität herabzusetzen und die Salzsäure zu binden (*Aldor*[46]).

Aus den genannten Gründen ist daher die gleichzeitige Verabreichung von Kohlehydraten und Fetten bei der Hyperazidität und Hypersekretion zu empfehlen.

Der Einfluß der Fette kommt jedoch nicht allein in der Magenverdauung, sondern auch in der Dünndarmverdauung zum Ausdruck und ist auch da in mancher Hinsicht ein nicht zu unterschätzender Heilfaktor.

Bei der innigen Wechselbeziehung zwischen Magen- und Darmverdauung ist letztere auch bei der Hyperazidität in stärkerem Maße beeinträchtigt.

Wie *Boas*[47]) nachgewiesen hat, werden die Darmsaftfermente durch die Säurewirkung zerstört, und es muß natürlich die Dünndarmverdauung erheblich leiden, wenn der Chymus trotz der neutralisierenden Wirkung des Darmsaftes noch übernormal sauer bleibt. Wenn dies auch auf die Verdauung der Proteinkörper keinen schädigenden Einfluß hat, so leidet darunter die Resorption des Fettes durch Behinderung der Fettspaltung.

Damit im Einklang steht die klinische Beobachtung über den starken Fettschwund bei hochgradiger Hyperazidität *(Boas, Jaworski)*.



Ferner erfährt auch die Kohlehydratverdauung eine starke Behinderung. So lange der stärkere Säuregrad des Chymus im Darme andauert, wird auch die Amylolyse hier ebenso eine unvollständige sein, wie es auch bei Hyperazidität im Magen ist.

Diese Folgezustände können nun durch Fettzufuhr in gleich günstigem Maße beeinflußt werden, schon in Rücksicht auf die Hemmung der ursächlichen Salzsäureüberproduktion, wie auf den Umstand, daß das Fett nach *Pawlow* ein starker Erreger der Pankreassekretion ist und eine reichliche Fermentlieferung sichert, sowohl für sich selbst als für die Stärke und das Eiweiß.

Schließlich sei hier noch einer Wirkung des Öles respektive des Fettes gedacht, und zwar der günstigen Beeinflussung der Stuhltätigkeit. Die bei Hyperazidität, Ulcus ventriculi etc. regelmäßig bestehende Obstipation wird oft schon durch Gaben von 50 cm^3 Öl beseitigt und es regelt sich die Defäkation nach öfterer Ölverabreichung in ganz auffallender Weise. Es ist gerade diese Wirkung ein nicht zu unterschätzender Vorteil in der Ölkur hyperazider Zustände.

Bei Verabreichung von 100—200 *g* Olivenöl ergab sich demnach in keiner Richtung eine schädigende Belastung für den hyperaziden Magen, die Wirkung des Öles läßt sich vielmehr bezüglich der Sekretion, Resorption und Motilität des Magens in eine Reihe von Komponenten zerlegen, welche synergetisch an dem therapeutischen Erfolge bei der Hyperazidität arbeiten.

V. Wirkung des Knochenmarkes.

Das Knochenmark ist bisher nur wenig oder gar nicht in die Diätetik der Magenkrankheiten einbezogen worden. Gleichwohl verdient es gerade in der Therapie der Hyperazidität eine große Rolle zu spielen, da es neben der gleichen Wirkungsweise auf die Sekretion und Verdauung noch eine Reihe von Vorzügen besitzt. Diesbezüglich ist vor allem sein hoher Fettgehalt (im Durchschnitt 96%) hervorzuheben, welcher außerordentlich leicht zur Wirksamkeit gelangt, dann ist es ein sehr leicht zu beschaffendes und gerne genommenes Nahrungsmittel, welches, bei der Hauptmahlzeit verabreicht, hinreicht, um alle jenen Wirkungen zu entfalten, die man bei Hyperazidität zu erreichen trachtet.

Wie mir zahlreiche Beobachtungen zeigten, ist das Knochenmark in der Therapie der Hyperazidität tatsächlich von großem Werte und ich erzielte damit in vielen Fällen ein sehr günstiges Ergebnis. Bezüglich seines Einflusses auf die Saftsekretion und Verdauung sei auf die folgenden Tabellen verwiesen.



Tabelle V.

Tr. N. Hyperazidität.

100 g Semmel, 400 cm^3 Wasser.

Zeit der Ausheberung	Menge	Freie H Cl	Gesamt-Azidität	Milchsäure	Jodprobe	Zucker	Polarisation %	Beschaffenheit des Ausgeheberten
1/2	30	34	56	neg.	violett	pos.	—	—
1	36	68	78	neg.	rot	pos.	1·73	Zur Hälfte fein verteilter Bodensatz
1 1/2	40	72	94	neg.	rot	pos.	2·14	—
2	28	58	66	neg.	rot	pos.	1·92	—
2 1/2	34	50	58	neg.	rosa	pos.	—	Klarer Saft
3	—	—	—	—	—	—	—	Magen leer
100 g Semmel, 50 g Knochenmark, 400 cm^3 Wasser.								
1/2	40	— 12	12	neg.	rot	pos.	3·18	—
1	47	— 5	20	neg.	rot	pos.	11·4	Dünner Brei
1 1/2	50	18	37	neg.	rot	pos.	16·2	—
2	20	36	42	neg.	rosa	pos.	7·3	—
3	34	28	40	neg.	ungef.	pos.	5·71	Klarer Saft
3 1/2	22	26	34	neg.	—	neg.	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	Magen leer

P. J. Hyperazidität.

18. Oktober. Patient erhält 100 g Semmel und 400 cm^3 Wasser.

Zeit in Stunden	Menge	Freie H Cl	Gesamt-Azidität	Milchsäure	Jodprobe	Zucker	Polarisation %	Beschaffenheit der exprimierten Massen
1/2	20	78	88	—	blau	pos.	—	Zur Hälfte dünner Brei
1	90	90	102	—	violett	pos.	3·39	Fein verteilter Bodensatz
1 1/2	50	70	82	—	violett	pos.	2·02	—
2	60	66	74	—	violett	pos.	1·92	—
3	20	20	38	—	rötlich	schw. pos.	—	—
3 1/2	—	—	—	—	—	—	—	Magen leer, bei der Ausspül. Flocken
19. Oktober. Patient erhält 100 g Semmel, 400 cm^3 Wasser und 100 g gekochtes Knochenmark.								
1/2	20	negativ	8	—	violett	pos.	—	Breiige Massen mit geringer Fettsch.
1	45	4	10	—	rot-violett	pos.	9·50	—
2	108	32	50	—	rot	pos.	12·42	Fein verteilte Massen mit zahlreichen Fettropfen
3	98	48	62	—	rosa	pos.	10·64	—
3 1/2	80	40	60	—	ungef.	pos.	7·412	Kleine Fettröpfchen
4	20	30	46	—	ungef.	neg.	—	Kein Fett sichtbar
4 1/2	—	—	—	—	—	—	—	Magen leer

M. J. Hyperazidität.

18. Oktober. Patient erhält 100 *g* Semmel und 400 *cm*³ Wasser.

Zeit in Stunden	Menge	Freie HCl	Gesamt-Azidität	Milch-säure	Jod-probe	Zucker	Polari-sation °/₀	Beschaffenheit der exprimierten Massen
1	20	45	60	—	violett	pos.	4·49	Fein verteilter Bodensatz
1½	60	70	85	—	rot	pos.	3·66	—
2	50	44	60	—	rötlich	schw. pos.	2·97	—
3	30	35	50	—	ungef.	neg.	—	Klarer Saft
4	—	—	—	—	—	—	—	Magen leer
19. Oktober. Patient erhält 100 *g* Semmel, 400 *cm*³ Wasser und 100 *g* gekochtes Knochenmark.								
1	60	negativ	35	—	rot	pos.	6·26	Breiige Massen mit geringer Fettsch.
2	68	38	58	—	rot	pos.	11·56	Zahlreiche Fettropfen
3	80	42	56	—	rosa	pos.	2·29	—
4	20	2	12	—	ungef.	neg.	—	Klarer Saft mit vereinzelten Fettröpfchen
5	—	—	—	—	—	—	—	Magen leer

Demnach zeigt sich auch beim Knochenmark ein hemmender Einfluß auf die Salzsäuresekretion und Begünstigung des Ablaufes der Kohlehydratverdauung. Das Knochenmark wird in gekochtem Zustand, auch ungesalzen, gerne gegessen und gut vertragen. Die Ausnützung des Knochenmarkfettes im Darm war, wie mir die Fettbestimmungen im Stuhle bei zwei Fällen ergaben, eine ausgezeichnete.

Es empfiehlt sich daher bei Hyperazidität die tägliche Zulage von Knochenmark zu der Hauptmahlzeit in Berücksichtigung seines hohen Nährwertes und seiner hemmenden Wirkung auf die Salzsäuresekretion.

VI. Klinische Beobachtungen über die Wirkung des Olivenöles.

Auf Grund dieser günstigen Vorbedingungen wendete ich das Olivenöl bei einer Reihe von Magenaffektionen an, die mit Hyperazidität einhergingen, und konnte mich fast in allen Fällen von dem stabilen therapeutischen Effekt einer systematischen Ölkur, namentlich aber von der Bedeutung dieses Verfahrens für die ambulatorische Behandlung der Kranken überzeugen.

Wenngleich auch bei der mangelnden Kontrolle der Kranken die diätetischen Vorschriften vielfach umgangen und bei der ärmeren Klasse oft direkt aus materiellen Gründen nicht eingehalten werden



können, so übt doch die mehrfach in der Woche vorgenommene Eingießung körperwarmen Öles einen unbestritten günstigen Erfolg auf die Magenaffektion sowie auf das Gesamtbefinden aus, so daß die Patienten beschwerdefrei werden.

Ich verabreichte das Olivenöl körperwarm in Form feinster Emulsion durch die Schlundsonde anfangs in geringen Quantitäten, 50 *cm*³ pro die, und ging allmählich zu größeren Dosen, 100—200 *cm*³, über, um den Magen und Darm an die größeren Fettmengen zu gewöhnen. Gleich von allem Anfang in großen Quantitäten gegeben, verursacht es doch öfters Diarrhöen, während es in der angegebenen Weise ausgezeichnet vertragen wird und keine Beschwerden veranlaßt.

Vielfach ließ ich das Öl, in allmählich steigenden Quantitäten, auch trinken, und konnte meist beobachten, daß die Patienten den anfänglichen Ekel bald überwinden und im Vertrauen auf die an sich erprobte günstige Wirkung sich gewöhnen, auch größere Mengen ohne Unbehagen selbst mehrmals im Tage zu trinken, ohne daß nachher unangenehme Erscheinungen auftreten.

Freilich ist in einer Anzahl von Fällen, namentlich bei Neurasthenikern und Hysterischen der Ekel so groß und unüberwindbar, daß sich noch nach der Öleinnahme Brechneigung oder Erbrechen und Diarrhöen einstellen und sich auch der Appetit verringert. Hier ist gleich von vornherein die Eingießung durch die Schlundsonde vorzunehmen, die keine weiteren Beschwerden veranlaßt.

Als Beweis der günstigen Wirkung der Ölkur diene ferner der Umstand, daß die Kranken innerhalb eines Zeitraumes von 1 bis 1½ Monaten Gewichtszunahmen von 2—5 *kg* zeigten.

Im folgenden seien aus der großen Zahl der mit Öl behandelten Fälle, im ganzen 92, welche ich im Verlaufe von zwei Jahren beobachtete, einzelne beschrieben, um an dem Krankheitsverlauf die gute Wirkung des Öles zu veranschaulichen.

Unter dem klinisch zum Ausdruck kommenden Symptomenbild der Hyperazidität befanden sich Fälle akuter Hyperazidität, chronischer habitueller Hyperazidität, also Formen, welche nach *Leube* als Sekretionsneurosen des Magens aufzufassen sind. Ferner Fälle von sogenannter Säurehyperästhesie des Magens, einer Neurose, welche wohl klinisch das Bild der Hyperazidität erzeugt, bei welcher sich aber die Säurewerte innerhalb normaler Grenzen verhielten, ferner Fälle mit chronischem Katarrh des Magens, mit chronischem Ulcus und Ulcusnarben. Im folgenden seien einige Fälle daraus beschrieben, bei welchen aber keine Störungen der Motilität vorhanden waren.



1. Einfache Hyperazidität.

Fall 1. W. E., 31jähriger Bergmann, leidet seit zwei Jahren an Magenbeschwerden, saurem Aufstoßen, Appetitlosigkeit, Stuhlverstopfung, Kopfschmerzen und Abmagerung; von nervösen Beschwerden bestehen Vertaubungsgefühl in den Armen und Parästhesien an verschiedenen Stellen des Körpers.

Der somatische Status ergab keinen abnormen Befund; der Magen nicht vergrößert.

21. Februar 1902: Das Probefrühstück ergab 180 *cm*³ einer gelblichen Flüssigkeit mit fein verteiltem Bodensatz. Freie HCl 65, Gesamtazidität 67 *cm*³ $n/_{10}$-NaOH.

Nach gründlicher Ausspülung des Magens erhält der Patient 100 *cm*³ Olivenöl eingegossen, in den nächsten Tagen je 200 *cm*³. Diät: Milch, Gries, Kalbfleisch. Die Magenschmerzen lassen bedeutend nach, der Appetit stellt sich wieder ein.

Am 28. Februar: Die Beschwerden sehr gering, das sauere Aufstoßen verschwunden. Das Probefrühstück ergibt freie HCl 46, Gesamtazidität 60. Die Öleingießungen werden fortgesetzt, der früher oft viele Tage angehaltene Stuhl wird regelmäßig, weich, manchmal diarrhoisch.

1. März: Probefrühstück ergibt freie HCl 40, Gesamtazidität 60.

In den nächsten Tagen sind die früheren Schmerzen und Beschwerden fast ganz zurückgegangen, damit auch die Kopfschmerzen, die Parästhesien in den Armen.

Der Patient stellt sich nach drei Wochen wieder vor und ist völlig gesund.

Fall 2. K. A., 34jähriger Hausierer.

Patient leidet seit zwei Jahren an Magen- und Stuhlbeschwerden, seit drei Monaten kolikartige im Magen und Bauch, Appetitlosigkeit, starke Stuhlträgheit. Seit Beginn der Erkrankung ist Patient um 14 *kg* abgemagert.

Das Abdomen ist leicht aufgetrieben, allenthalben druckschmerzhaft, namentlich im Epigastrium. Der Magen nicht vergrößert. Das Probefrühstück ergibt freie HCl 58, Gesamtazidität 83. Der Kranke erhält zuerst 100, später 200 *cm*³ Ölemulsion eingegossen. Nach drei Tagen ist die Druckempfindlichkeit des Abdomens geringer, desgleichen die Magenschmerzen. Der Stuhl anfangs zweimal täglich, reichlich, dünnflüssig.

Nach weiterer achttägiger gleicher Behandlung gehen die Schmerzen vollständig zurück, der Appetit wird gut, der Stuhl ist weich, regelmäßig. Die Ölkur wird unterbrochen. 20 Tage nach Beginn der Behandlung ergibt das Probefrühstück freie HCl 48, Gesamtazidität 56. Der Patient, der sich nach zwei Monaten vorstellt, war inzwischen beschwerdefrei und hat um 4 *kg* zugenommen.

Fall 3. B. A., 26jähriger Eisendreher, ist seit mehreren Jahren magenkrank, immer in der Dauer von zirka fünf bis sieben Wochen. Seit einigen Tagen starke Magenschmerzen, namentlich früh und nach dem Essen, den ganzen Tag andauernd. Appetit und Stuhl in Ordnung.

Der Magen ist nicht vergrößert, jedoch stark druckschmerzhaft.



Das Probefrühstück ergibt freie HCl 83, Gesamtazidität 92. Der Patient bekommt Morgens Eingießungen von 200 cm^3 Olivenöl. Diät: Milch, Huhn oder Taube, Kalbfleisch, Milchreis. Nach sechs Tagen sind die Schmerzen, spontan wie auf Druck, völlig geschwunden. Stuhlentleerung zwei- bis dreimal im Tag, weich. Das Probefrühstück ergibt freie HCl 50, Gesamtazidität 65.

Der Patient fühlte sich vollkommen gesund und hatte auch seither keine Beschwerden.

Fall 4. M. B., 36jähriger Beamter.

Früher stets gesund, seit zwei Monaten Appetitlosigkeit, wozu sich später heftige anfallsweise Magenschmerzen mit Erbrechen sowie Stuhlverstopfung hinzugesellten. In den letzten Tagen außerordentlich heftige Schmerzattacken. In einem derartigen Schmerzanfall wird Patient an die Klinik eingebracht. Somatisch ergibt sich völlig normaler Befund. Die Magengegend stark druckschmerzhaft.

Der Patient erhält 1 *mg* Atropin subkutan, worauf der Anfall sofort sistiert. Nächsten Tag erneuert sich der Anfall in gleicher Heftigkeit, sehr starkes Erbrechen. Die Schmerzen und das Erbrechen stehen mit der Nahrungsaufnahme in keinem Zusammenhange. Nach 1 *mg* Atropin subkutan hören die Schmerzen auf, kommen jedoch des Nachts wieder. Neuerlich 1 *mg* Atropin subkutan. Das Erbrechen ist nun andauernd. Das Erbrochene zeigt ein gelblich-wässeriges Aussehen. Freie HCl ist nicht vorhanden, Gesamtazidität 10. Das Probefrühstück ergibt freie HCl 56, Gesamtazidität 70.

Der Magen ist außerordentlich druckschmerzhaft. Es besteht keine Dilatation.

Der Patient erhält nun 200 cm^3 Olivenöl eingegossen; den ersten Tag sind die Schmerzen unverändert, das Erbrechen hat sistiert. Am zweiten Tage sind die Schmerzen sehr gering, nur noch bei Druck auf die Magengegend vorhanden, Stuhlentleerung ausgiebig, weich, regelmäßig.

Im weiteren Verlauf unter gleicher Behandlung besserten sich die Beschwerden zusehends und sind nach vier Tagen gänzlich geschwunden. Die Besserung ist eine andauernde, doch ist der Appetit noch nicht völlig wiedergekehrt, auch ist die Magengegend noch etwas druckempfindlich.

Nach zehn Tagen fühlt sich der Patient wieder ganz wohl, der Appetit ist gut, der Stuhl ist regelmäßig, von normaler Farbe und Konsistenz.

Das Probefrühstück ergibt freie HCl 30, Gesamtazidität 41.

Der Patient ist seither gesund.

Fall 5. M. S., 40jähriger Weinreisender, seit 20 Jahren magenkrank, Magendrücken, Sodbrennen, saures Aufstoßen, Magenschmerzen und Drücken, Erbrechen, hartnäckige Stuhlverstopfung. Seit Mai 1901 steigerten sich die Beschwerden, es traten neben den beschriebenen Erscheinungen krampfartige Schmerzen auf, die nach Speisezufuhr geringer wurden.

Das Probefrühstück ergab freie HCl 86, Gesamtazidität 97. Eine Magendilatation ist nicht vorhanden. Nach mehrfacher Ausspülung des Magens und Eingießung von Olivenöl, 100—200 cm^3, verschwanden bei



ambulatorischer Behandlung die Beschwerden vollständig. Der Patient blieb ein Jahr völlig gesund. Nach stärkerem Weingenuß erneuerten sich die Schmerzen vor drei Wochen. Seit einigen Tagen krampfartige Magenschmerzen mit Erbrechen stark saurer Massen, starker Durst, Stuhl völlig angehalten. Nach mehrfacher Eingießung von 200—250 cm^3 Ölemulsion schwanden die Schmerzen ganz kurze Zeit nach der Öleinnahme und erneuerten sich innerhalb von acht Tagen nur in ganz geringem Maße. Die Stuhlentleerung wurde regelmäßiger, Appetit und Schlaf stellten sich ein, auch der starke Durst schwand. Der Mann ist seither gesund.

2. Hyperazidität mit Dilatatio ventriculi.

Die Heilwirkung großer Dosen von Olivenöl bei organischen und spastischen Pylorus- und Duodenalstenosen und deren Folgezuständen (Gastrektasie) hat *Cohnheim*[18]) bereits beschrieben. Ich kann dieselbe nur vollinhaltlich bestätigen, und möchte speziell in Berücksichtigung der häufigen Kombination von Magendilatation und Hyperchlorhydrie geradezu behaupten, daß das Olivenöl mangels schädigender Nebenwirkung allen anderen Mitteln, wie dem Natrium bicarbonicum, dem Atropin, bei dauerndem Gebrauche direkt überlegen ist.

Es sei hier nochmals hervorgehoben, daß auch bei größeren Dilatationen die Verweildauer des Öles im Magen keine größere war als die anderer Speisen, sondern eher eine geringere; auch veranlaßte die Anwesenheit von größeren Mengen von Olivenöl weder eine erschwerte noch eine verlangsamte Digestionsdauer der anderen Speisen, begünstigte eher durch Beseitigung des reflektorischen Pylorospasmus und Glättung der Austrittspforte die Weiterbeförderung der Speisen.

Das Öl erfährt auch bei höheren Graden von Magenektasie und Hyperazidität keine stärkere bakterielle Zersetzung, wirkt nicht reizend und wurde in allen Fällen sehr gut vertragen. Bei den hier auftretenden Schmerzparoxysmen, wie beim Pylorospasmus, wirkt das Öl in größeren Dosen, wie *Cohnheim* mit Recht sagt, wie ein Narkoticum. Durch eine systematische Ölkur gelingt es in der Tat, wie schon *Cohnheim* hervorhebt, eine Reihe von Pylorusstenosen mit schweren konsekutiven Gastrektasien soweit zu bessern, daß ein operativer Eingriff unnötig erscheint.

Fall 1. K. K., 25jähriges Dienstmädchen. Seit vier Wochen Magenschmerzen, saures Aufstoßen, Magendrücken, Abmagerung und Stuhlbeschwerden.

5. September 1901: Der Magen erwies sich bei der Aufblähung bis zum Nabel dilatiert. Die Ausheberung bei nüchternem Magen ergab reichliche Flüssigkeitsmassen. Freie HCl negativ, Gesamtazidität 33. Milchsäure vorhanden.



Probefrühstück nach vorheriger Magenausspülung. Freie HCl 56, Gesamtazidität 78, keine Milchsäure.

In den folgenden Tagen wurde täglich der Magen ausgespült und nach Aspiration der restierenden Flüssigkeitsmenge 200 cm^3 einer Ölemulsion eingegossen.

Die Beschwerden schwanden innerhalb von zehn Tagen vollständig, die Patientin ist im stande, alles ohne Beschwerden zu essen. Der Stuhl in Ordnung.

Die Patientin wird am 16. September entlassen.

Am 26. September stellt sie sich wieder vor, ist völlig beschwerdefrei und hat um 3 *kg* zugenommen.

Fall 2. B. K., 30jähriger Bauzeichner, ist seit seiner frühen Jugend kränklich. Angeblich seit acht Tagen bestehen Magenbeschwerden, Sodbrennen, saures Aufstoßen, Magendrücken und Schmerzen, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Der Stuhl oft lange angehalten, dann wieder diarrhoisch.

16. Oktober 1901: Das Abdomen ist aufgetrieben. In der Magengegend starkes Plätschern. Die Aufblähung ergibt eine Erweiterung des Magens, die vier Querfinger unterhalb des Nabels reicht.

Die Ausheberung sieben Stunden nach einer Probemahlzeit ergibt reichliche Massen unverdauter Speisereste.

Probefrühstück. 250 cm^3 mit fein verteiltem Bodensatz. Freie HCl 57, Gesamtazidität 74.

Dem Kranken wird täglich der Magen ausgespült; innerlich 0·002 *g* Atropin.

Die Schmerzen gingen anfangs zurück, traten jedoch bald wieder auf. Das Erbrechen blieb bestehen.

Am 20. Oktober klagte der Kranke über das häufige Auftreten von Schwindelanfällen, die nach dem Essen und beim Liegen verschwinden.

23. Oktober: In der weiteren Zeit wird das Atropin weggelassen und nach täglicher Ausspülung mit Karlsbader Wasser 200 cm^3 Öl eingegossen. Das subjektive Befinden des Patienten besserte sich darnach in auffallender Weise.

28. Oktober: Die Dilatation des Magens unverändert, doch hat sich die motorische Funktion gebessert, da bei der Ausspülung fünf Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme (Schinken, Tee, Semmel) nur spärlich Flocken vorhanden waren. Die subjektiven Beschwerden sind völlig zurückgegangen.

30. Oktober: Da trotz Ausspülung, Massage und Faradisation die Dilatation des Magens nicht ganz zurückging, wie dies aus der öfteren Aufblähung ersichtlich war, wurde der Patient nun rektal ernährt und erhielt per os nur das Olivenöl, 200 cm^3.

4. November: Patient fühlt sich sehr wohl, die Beschwerden sind gänzlich geschwunden, Appetit groß, Stuhl täglich, weich.

5. November: Probefrühstück. Freie HCl 32, Gesamtazidität 54. Die Ausspülung des Magens $2^1/_2$ Stunden nach einem gereichten Frühstück (Tee, Semmel) ergab keine Speisereste mehr. Hämoglobin nach *Fleischl* $90\% = 12{\cdot}6\,g$.

7. November: Patient erhält eine Probemahlzeit (Beefsteak, Kartoffelpüree). Freie HCl 71, Gesamtazidität 85. Peptische Kraft normal. Die



Ausspülung des Magens $6^1/_2$ Stunden nach der Einnahme ergab ganz spärliche Reste. Das subjektive Wohlbefinden hielt auch noch weiter an.

9. November: Die Magendilatation ist bedeutend zurückgegangen, Appetit und Stuhl in Ordnung. Probemahlzeit. Freie HCl 60, Gesamtazidität 75, peptische Kraft normal. Der Patient wird bedeutend gebessert entlassen.

Fall 3. S. W., 22jähriger Arbeiter.

Seit sieben Monaten krampfartige Magenschmerzen, anfänglich vorübergehender Ikterus, bisweilen Erbrechen, saures Aufstoßen, Sodbrennen. Appetit gering, Stuhl unregelmäßig.

24. Oktober 1901: Der Magen zeigt bei der Aufblähung eine Dilatation bis zum Nabel, starkes Plätschern. Das Probefrühstück ergibt: Freie HCl 55, Gesamtazidität 70. Der Patient erhält nach täglicher Magenausspülung 200 cm^3 Ölemulsion eingegossen. Anfänglich bestanden diarrhoische Stuhlentleerungen, später wurde der Stuhl normal.

27. Oktober: Die Magenbeschwerden bedeutend geringer, das saure Aufstoßen völlig geschwunden, desgleichen das Sodbrennen.

Die Dilatation ging bedeutend zurück. Am 29. Oktober: der Magen bei der Aufblähung nur mehr zwei Querfinger oberhalb des Nabels reichend, drei Stunden nach der letzten Flüssigkeitsaufnahme kein Plätschern mehr vorhanden.

Der Patient befindet sich andauernd sehr wohl. Stuhl und Appetit in Ordnung.

30. Oktober: Probefrühstück. Freie HCl 54, Gesamtazidität 69. Das Wohlbefinden des Patienten hält weiter an.

Fall 4. W. W., 42jähriger Kondukteur.

Seit 1895 zeitweilige heftige Magenschmerzen; seit Mai 1901 halten dieselben fast kontinuierlich an, es bestehen Erbrechen, häufiges saures Aufstoßen, Sodbrennen, Kopfschmerzen, Stuhlverstopfung.

24. Jänner 1901: Der Magen reicht nach der Aufblähung fast bis zur Symphyse, nach rechts bis zur vorderen Axillarlinie. Zwölf Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme starkes Plätschern, bei der Ausheberung reichliche Speisereste.

Probefrühstück. Freie HCl 52, Gesamtazidität 64.

Der Patient erhält zweimal im Tage je 100 cm^3 Olivenöl. In den nächsten Tagen hielten die Beschwerden an, es erfolgten mehrmals im Tage reichliche Stuhlentleerungen.

Vom 26. Jänner an nahmen die Schmerzen allmählich ab.

28. Jänner: Subjektives Wohlbefinden, Appetit und Stuhl in Ordnung.

1. Februar: Die Magenschmerzen sind völlig geschwunden, Stuhl reichlich, häufig.

Die Dilatation nahm allmählich ab.

In der weiteren Beobachtungszeit von $1^1/_2$ Monaten fühlte sich Patient fast ganz gesund.

Gewichtszunahme um $7^1/_2$ *kg*.

Fall 5. P. W., 23jähriger Arbeiter.

Seit drei Monaten Magen- und Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, unangenehmes saures Aufstoßen, Sodbrennen, Stuhlverstopfung.

13. Februar 1902: In der Magengegend starkes Plätschern bis unter den Nabel, der Magen perkussorisch bis unter den Nabel reichend. Die motorische Kraft hochgradig herabgesetzt, sowohl für Flüssigkeiten wie für feste Speisen. Bei der Ausheberung nach 14 Stunden noch reichliche Speisereste. Probefrühstück. Freie H Cl 76, Gesamtazidität 86. Therapie: Täglich Magenausspülungen mit Aspiration der restlichen Flüssigkeitsmassen und Eingießung von 260—300 cm^3 Olivenöl. Bei den Magenausspülungen ergaben sich reichliche Schleimmassen. Durch fünf Tage blieben die Erscheinungen ziemlich unverändert.

Vom 20. Februar an besserten sich die Beschwerden, auch die Dilatation ging auffallend zurück.

22. Februar: Acht Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme und Öleingießung keine Speisereste, kein Öl. Die Beschwerden besserten sich zusehends.

26. Februar: Völliges subjektives Wohlbefinden, keine Beschwerden, Stuhl regelmäßig.

28. Februar: Probefrühstück ergab: Freie H Cl 56, Gesamtazidität 71.

Der Patient fühlte sich andauernd wohl und hatte nach einem Monat um 5 *kg* zugenommen.

Fall 6. C. F., 34jähriger Taglöhner, leidet seit fünf Monaten an Appetitlosigkeit, an Magendrücken mit häufigen krampfartigen Schmerzen, nach dem Essen treten heftiges Erbrechen, saures Aufstoßen und Magenschmerzen auf. Probefrühstück: Freie HCl 62, Gesamtazidität 81.

30. April: Der Magen ist stark dilatiert, die Ausspülung ergab reichliche Speisereste vom vorhergehenden Tag.

Therapie: Magenausspülungen mit folgender Eingießung von 200 cm^3 Olivenöl, Abends wieder 100 cm^3 Öl. Nach den Öleingießungen sistieren die krampfartigen Magenschmerzen, das Erbrechen und Aufstoßen. Es treten reichlich diarrhoische Stuhlentleerungen auf.

Am 5. Mai sind die Beschwerden fast ganz geschwunden, namentlich die anfallsweisen Schmerzen.

Am 8. Mai Probefrühstück. Freie H Cl 20, Gesamtazidität 32. Peptische Kraft normal.

Die Besserung ist eine andauernde. Bei neuerlicher Vorstellung nach vier Wochen fühlt sich Patient gesund, die Magendilatation ist ganz geschwunden.

Fall 7. K. F., 45jähriger Ökonom. (Hyperazidität und Hypersekretion.)

Leidet seit zwei Jahren an Magenbeschwerden, welche alljährlich mehrmals durch mehrere Wochen andauern. Auftreibung des Magens, Drücken und Schmerzen im Magen und Kreuz, saures Aufstoßen, Erbrechen, Stuhl öfters bis zu acht Tagen angehalten.

14. Juni 1902: Das Epigastrium ist aufgetrieben, druckschmerzhaft, starkes Plätschern. Der Magen bei der Aufblähung fast bis zur Symphyse reichend. Die öftere Ausheberung des nüchternen Magens ergibt reichliche saure Massen, oft bis $1—1^1/_2$ *l*. Freie HCl zwischen 60—70, Milchsäure negativ.

Probefrühstück nach gründlicher Ausspülung des Magens ergibt freie HCl 55, Gesamtazidität 68. Die Ausspülung zwölf Stunden nach der letzten Probemahlzeit ergibt reichliche Speisereste.



Therapie: Tägliche Magenausspülung und öftere Eingießung von je 100 cm^3 Olivenöl.

Die Beschwerden, namentlich das Erbrechen saurer Massen, besserten sich in den nächsten Tagen. Stuhlentleerungen mehrmals im Tag, reichlich.

Nach zehn Tagen sind die Schmerzen bei Tag ganz geschwunden, nur Nachts treten sie noch hie und da auf. Probefrühstück. Freie HCl 56, Gesamtazidität 62.

Nach weiterer zehntägiger Behandlung sind die Schmerzen ganz geschwunden, Stuhl und Appetit in Ordnung. Vier Wochen nach Beendigung der Behandlung fühlt sich Patient ganz gesund; der Magen noch bis zum Nabel dilatiert.

3. Ulcus ventriculi et duodeni.

Die Resultate der Behandlung des Ulcus ventriculi mit Olivenöl habe ich[49]) bereits früher beschrieben. Die günstige Wirkung des Olivenöls ist hier in seiner Reizlosigkeit, in seinem hohen Nährwert, dem hemmenden Einfluß auf die Salzsäuresekretion und der Beseitigung der Stuhlverstopfung gelegen. Weiters ist hier die mechanische, günstige Wirkung des Öles hervorzuheben, indem es das Ulcus deckt, den stark reizenden sauren Magensaft abhält und so eine schnellere Heilung des Geschwüres anbahnt.

Der Erfolg zeigte sich sowohl bei frischem Ulcus, namentlich aber bei chronischem Magengeschwür, in gleicher Weise auch bei Ulcus duodeni.

4. Incontinentia pylori (*Ebstein*[50]) mit Rückfluß von Duodenalinhalt in den Magen und Hyperazidität mit Hypersekretion.

Die Beobachtung dieser Erkrankung bezieht sich auf einen Fall, bei welchem die Wirkung der Ölkur in ausgesprochener Weise zu Tage trat.

Der Fall betraf einen 36jährigen Arbeiter H. C., der seit längerer Zeit mit Dynamit manipulierte. Die jetzige Erkrankung begann anfangs Mai 1902 mit Magenschmerzen und heftigem Erbrechen reichlicher grünlicher Flüssigkeitsmassen auch auf nüchternem Magen. Das Erbrechen, das sich in der ersten Zeit nur ein- bis zweimal wöchentlich einstellte, wurde immer häufiger, im September jeden zweiten Tag; dabei bestanden krampfartige Magenschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel und große Hinfälligkeit.

Der Patient ist seit Mai angeblich um 32 *kg* abgemagert.

2. September. Der Status praesens ergibt neben starker Abmagerung und Blässe normalen Befund der Thoraxorgane. Die Aufblähung des Magens ergab eine Erweiterung desselben nach rechts bis zur Mammillarlinie; die untere Magengrenze reichte bis zwei Querfinger oberhalb des Nabels.



Die motorische Fähigkeit erschien herabgesetzt, als sich bei der Ausspülung sechs Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme ziemlich reichliche Speisereste zeigten.

Der Patient bekam am 3. September einen Anfall schwerster Kardialgie mit Erbrechen von zirka 3 *l* galliger, alkalisch reagierender Massen tagsüber. 1 *mg* Atropin subkutan blieb völlig wirkungslos. Der Zustand besserte sich ganz allmählich, doch erneuerte sich der Anfall am 7. September mit außerordentlicher Heftigkeit. Es bestand kontinuierliches Erbrechen reichlicher, gallig gefärbter, alkalischer Flüssigkeitsmassen, das schließlich zu einem kollapsähnlichen Zustand führte. Dreimalige Morphininjektion zu 0·01 *g* blieb ohne Erfolg, vielmehr trat nachher noch stärkeres Erbrechen auf.

8. September. Das Probefrühstück (Tee, Semmel) ergab freie Salzsäure 58, Gesamtazidität 74. Peptische Kraft normal. Tagsüber das Erbrechen neuerlich auftretend. Abends erhielt der Patient 250 cm^3 warmer Ölemulsion eingegossen und verbrachte darnach die Nacht ohne Schmerzen und Erbrechen und befand sich auch den nächsten Tag völlig wohl.

10. September. Ein Abends auftretender Schmerzanfall mit Erbrechen sistierte kurze Zeit nach Eingießung von 150 cm^3 warmen Öles.

11. September. Das Probefrühstück ergab freie Salzsäure 78, Gesamtazidität 94.

Die bei nüchternem Magen angestellten Ausheberungen ergaben öfters 100—300 cm^3 einer Flüssigkeit, die manchesmal stark salzsäurehaltig war, manchesmal auch alkalisch reagierte.

Der Patient trinkt nun täglich 200 cm^3 Olivenöl Morgens und befindet sich seit der Zeit vollkommen wohl; Appetit und Stuhl in Ordnung. Die Schmerzen und das Erbrechen haben völlig aufgehört, der Patient ist im stande, gemischte Kost zu essen, und erholt sich in der folgenden Zeit zusehends. Probefrühstück am 20. September: freie H Cl 48, Gesamtazidität 66. Peptische Kraft normal. Der Magen zeigt bei der Aufblähung normales Verhalten. Der Patient wird am 20. September von der Klinik entlassen, trinkt jedoch noch durch acht Tage das Öl täglich. Der Patient ist in der folgenden Zeit gesund und hat am 28. September 6 *kg*, am 20. Oktober 9 *kg* zugenommen.

Die Erklärung dieses Falles dürfte dahin aufzufassen sein, daß es sich anfänglich nur um eine Hyperazidität mit Hypersekretion und Pylorospasmus handelte. Im weiteren Verlaufe dürfte zeitweilig eine Insuffizienz des Pylorus hinzugetreten sein, welche im Sinne von *Boas*[51]) als Hyperaktivitätsparese aufzufassen wäre. Auch *Boas* erwähnt fast bei allen Fällen von Rückfluß von Darmsaft in den Magen das habituelle Erbrechen.

Für das Vorangehen eines Pylorospasmus spricht auch das Vorhandensein einer motorischen Insuffizienz. Auffallend in diesem Falle war es allerdings, daß die Erweiterung des Magens nur nach rechts, nicht aber auch nach unten zum Ausdruck kam. Durch dieses



Verhalten erweist sich der Fall identisch mit den von *Michaelis*[52]) beschriebenen Fällen von Erweiterung des Antrum pyloricum, bei welchen gleichfalls unter den Symptomen von motorischer Insuffizienz sich nur eine beträchtliche Erweiterung des Magens nach rechts zeigte.

Ob die langjährige Beschäftigung mit Dynamit für die Entstehung des Leidens verantwortlich gemacht werden kann, ist nicht mit Sicherheit zu beantworten, in diesem Falle aber wahrscheinlich. *v. Jaksch*[53]) erwähnt gelegentlich der Besprechung der Vergiftung mit Nitroglyzerin das Bestehen von Gastritis, Enteritis mit Erbrechen und schweren Kollapszuständen. Es ist jedenfalls hervorzuheben, daß sich bei dieser Vergiftung anatomisch neben Hämorrhagien in innere Organe nur die Zeichen einer Magen- und Darmaffektion finden. Es würden demnach die früher besprochenen Erscheinungen ganz gut in das Bild einer chronischen Nitroglyzerinvergiftung hineinpassen. Schließlich erwähnte der Patient selbst, daß auch bei den anderen Arbeitern, die mit dem Dynamit beschäftigt waren, derartige Magenaffektionen mit heftigem Erbrechen ziemlich häufig vorkommen.

Da für die Pylorusinkontinenz außer allgemeinen Verhaltungsmaßregeln (*Pentzoldt*[54]) keine spezielle Therapie besteht, so wäre die Ölkur namentlich bei solchen Fällen, wo Hyperazidität bestanden hat, für die Behandlung heranzuziehen.

Eine Erklärung für die günstige Wirkung des Fettes bei dieser Erkrankung glaube ich in den in der letzten Zeit bekannt gewordenen Entdeckungen *Pawlows*[55]) über die Hemmung der Magenverdauung vom Duodenum aus zu sehen.

Die Beobachtungen *Pawlows, Serdjukows*[56]) und *Lintwarews*[57]) zeigen, daß beim Eintritt von Fett ins Duodenum ein Chemoreflex wirksam ist, der zu einem Verschluß des Pylorus führt. Bei einer Hyperaktivitätsparese des Pylorus erscheint es somit ganz wahrscheinlich, daß durch die Wirkung des Olivenöls reflektorisch die Muskeln des Magenausganges wieder zur normalen Tätigkeit angeregt werden und so einen Übertritt von Darmsaft in den Magen verhindern.

VII. Medikamentelle Therapie bei Hyperazidität.

Vergleichsweise habe ich bei verschiedenen hyperaziden Zuständen auch die systematische Verabreichung des Atropinum sulfuricum, das Natrium bicarbonicum und das Karlsbader Salz zur Therapie herangezogen.



1. Atropin.

Das Atropin ist in die Therapie der Hyperchlorhydrie durch *Riegel*[58]) eingeführt. Der Autor wies auf Grund von Tierexperimenten und durch zahlreiche Versuche beim Menschen nach, daß unter dem Einfluß des Medikamentes nicht allein die Menge des sezernierten Magensaftes, sondern auch die Azidität erheblich absinke. Auch *Aldor*[59]) konnte nach Atropin eine bedeutende Herabsetzung der Werte der Salzsäure und der Gesamtazidität feststellen.

Einen schlagenden Beweis für die Wirkung des Atropins auf die Magensaftsekretion erhielt ich bei einem Falle von Atropinvergiftung.

H. F., 37jähriger Öfner nahm am 4. Juni 1902 eine unbekannte Menge reinen Atropins und bot bei der Vorstellung in der Klinik durch Herrn Prof. *v. Jaksch* die typischen Erscheinungen einer Atropinvergiftung[60]), heftiges Erbrechen, maximale Mydriasis, Aufregungszustände und Unruhe, Zuckungen in der Muskulatur, große Hinfälligkeit.

5. Juni. Der Magen erwies sich bei der Aufblähung nicht vergrößert. Die Untersuchung des Probefrühstücks ergab an den aufeinanderfolgenden Tagen folgende Werte für freie Salzsäure und Gesamtazidität.

Tabelle VI.

Tag	HCl	Gesamt-Azidität	Milchsäure
5. Juni	negativ	13	—
6. »	negativ	15	—
7. »	10	30	—
8. »	18	28	—
14. »	30	45	—

Daraus ergibt sich der nachhaltige Einfluß einer größeren Dosis von Atropin sowohl auf die Werte der freien Salzsäure wie auf die Gesamtazidität.

Trotz des unbestrittenen Einflusses auf die Sekretion des Magens schien mir die Frage wichtig, wie sich die Wirksamkeit des Mittels in der üblichen Dosierung bei Fällen von dauernder Hyperchlorhydrie mit normaler motorischer Funktion namentlich in Bezug auf die Dauer und die Nachhaltigkeit gestaltet.

Das Atropin bewährte sich nach meinen Erfahrungen namentlich bei schweren Kardialgien mit heftigem Erbrechen von stark sauren Massen, bei Pyloruskrämpfen auf der Basis von Hyperazidität



als rasch und gut wirkendes Mittel bei einer Verabreichung von 1—3 *mg* subkutan, in geringerem Maße auch per os.

Aus den Beobachtungen ergibt sich aber, daß trotz anfänglichen Sinkens der Säurewerte und Besserung der Beschwerden bei längerer Verabreichung (zwei bis vier Wochen) in gleichen Dosen von 1—3 *mg* pro die eine Angewöhnung an das Mittel erfolgt, indem die Werte für die freie Salzsäure zur ursprünglichen Höhe zurückkehren und damit auch die Beschwerden.

Als ein derartiges Beispiel kann folgender Fall gelten.

S. G., 53jähriger Agent, leidet seit drei Monaten an Magenbeschwerden, saurem Aufstoßen, Sodbrennen und Magenschmerzen.

Der Magen ist nicht vergrößert, die motorische Funktion normal.

Tabelle VII.

Datum	Atropin pro die	Menge	HCl	Gesamt-Azidität	Milchsäure	Bemerkung
24. Juni	—	76	80	100	—	—
25. »	—	80	76	88	—	—
26. »	1 *mg* subkutan	130	30	46	—	Patient erhält das Atropin mit dem Probefrühstück
27. »	2 *mg* per os	80	36	48	—	detto
28. »	1 *mg* subkutan	90	37	40	—	detto
30. »	3 *mg* per os	130	35	45	—	detto
2. Juli	—	80	58	70	—	Patient erhält in der Zwischenzeit tägl. 2 *mg* per os
7. »	—	110	70	88	—	detto

Patient hatte in der ersten Zeit eine wesentliche Erleichterung seiner Beschwerden, doch erneuerten sich dieselben bereits Ende Juni wieder.

Die Wirkung des Atropins ist jedenfalls für die Beseitigung der Hyperazidität keine dauernde, und es empfiehlt sich daher, in der Anwendung des Mittels größere Pausen eintreten zu lassen und andere Behandlungsmethoden einzuschalten.

Unangenehme Nebenwirkungen, namentlich bezüglich der motorischen Funktion des Magens, wie das Auftreten von atonischen Zuständen, konnte ich nach Atropindarreichung nicht konstatieren, höchstens eine geringe Zunahme der Magenkontenta beobachten.

Das Extractum belladonnae leistet bei Magenschmerzen und Hyperazidität ganz gute Dienste, steht jedoch dem Atropin in der Wirkung bedeutend nach.



2. Das Natrium bicarbonicum.

Die Untersuchungen über den Einfluß desselben auf die Salzsäuresekretion führten zu teilweise sich widersprechenden Angaben.

So fand *Du Mesnil*[61]), daß nach Verabreichung von geringen Mengen bis zu 4 *g* der Prozentgehalt des Magensaftes an Salzsäure steigt und erst bei Einverleibung von größeren Mengen unter das Niveau des Normalen sinkt. Infolgedessen empfiehlt er das Mittel in kleineren Dosen eher bei Subazidität des Magens. *Linossier*[62]) und *Lamoine*[62]) geben an, daß das Natrium bicarbonicum in mittleren Dosen eine leichte Vermehrung der Salzsäure und eine längere Dauer der Erregung bewirkt. Nach größeren Dosen hört die Salzsäureproduktion früher auf, so daß der normale Grad der Azidität nicht erreicht wird, wenn die Speisereste den Magen verlassen.

Auch *Geigel*[63]) und *Abend*[63]) konstatierten, daß nach kleineren Gaben, 1 *g*, die Salzsäuresekretion auf das Dreifache gesteigert wird.

Nach *Schwartzkopf*[64]) setzen große Dosen zwar die prozentuale Azidität herab, vermehren jedoch die absolute. Demgegenüber ergaben die Untersuchungen *Reichmanns*[65]), daß dem Natrium bicarbonicum keine Einwirkung auf die sekretorische Kraft des Magens zukomme. *Schüle*[66]) verwendete bei seinen Versuchen stets größere Dosen des Mittels, 7 *g*, und fand, daß eine dauernde Depression der Azidität nach großen Dosen nicht stattfindet, vielmehr einer anfänglichen Verminderung der sekretorischen Tätigkeit nach einiger Zeit eine Steigerung bis zur Norm oder über dieselbe hinaus erfolge.

Demnach stimmen die meisten Untersuchungen darin überein, daß das Natrium bicarbonicum ein Erregungsmittel der Magensekretion darstellt und ihre depressorische Wirkungsweise nach großen Dosen lediglich nur in einer direkten Neutralisation der ausgeschiedenen Säure liegt.

Betreffs der therapeutischen Verwendung des Mittels kann ich meinen Erfahrungen nach nur den Ausführungen von *Rosenbach*[67]) und *Schüle* beipflichten, daß das Natrium bicarbonicum nur dann am Platze ist, wenn infolge eines Diätfehlers bei einem sonst magengesunden Individuum, besonders nach allzureichlichen Mahlzeiten eine Übersäuerung des Mageninhaltes erfolgt oder infolge der bestehenden Hyperazidität sich reflektorisch ein Pyloruskrampf einstellt. In solchen Fällen von schwerer Kardialgie mit Pylorospasmus und Erbrechen gelang es mir wiederholt, durch 2—5 *g* Natrium bicarbonicum die Beschwerden in kurzer Zeit zu beseitigen, ohne allerdings dem Grundleiden auch durch weitere Gaben dauernd abgeholfen zu haben.



Die günstige Wirkung ist hier lediglich in der Herabsetzung des durch die übermäßig ausgeschiedene Salzsäure bedingten Reizes, der gesteigerten Peristaltik des Magens, gelegen, und auch da ist die Wirkung nur eine vorübergehende.

Bei habitueller Hyperazidität bewirkt auch die dauernde Verabreichung des Natrium bicarbonicum keine Besserung, vielmehr eine Schädigung, auf welche speziell *Rosenbach* [67]) bei dem Mißbrauch des Mittels mit vollem Rechte hinweist.

Die Notwendigkeit, bei habitueller Hyperazidität immer von neuem zu gesteigerten Dosen des Mittels greifen zu müssen, kann nur ein Beweis dafür sein, daß nach der anfänglich neutralisierenden Wirkung es späterhin doch zu einer Mehrproduktion der Salzsäure kommt.

Dies beweist schlagend ein Fall meiner Beobachtung, wo bei einem Manne. der durch 20 Jahre lang täglich ein bis zwei gehäufte Eßlöffel von Natrium bicarbonicum nahm, sich beim Probefrühstück die Werte für die freie Säure auf 80—94, die der Gesamtazidität auf 90—104 beliefen.

Der Umstand, daß trotz immer gesteigerten Gebrauches des Mittels die Überproduktion der Säure anhält, anderseits, dasselbe in großen Quantitäten gereicht, schwere Störungen des Verdauungsvorganges veranlassen muß, macht das Natrium bicarbonicum für die dauernde Behandlung habitueller Hyperazidität nicht geeignet.

3. Karlsbader Salz.

Trotzdem in vielfacher Beziehung die Wirkungsweise des Karlsbader Wassers respektive des Salzes der des Natrium bicarbonicum gleichgestellt wurde, ist der therapeutische Effekt des ersteren doch ein ungleich verschiedener und seine günstige Wirkung auf die Hyperazidität eine unbestrittene.

Jaworski [68]), dessen eingehenden Studien wir eine genauere Kenntnis der Karlsbader Kur verdanken, fand, daß kleinere Dosen des Wassers oder des Salzes erregend auf die Verdauungstätigkeit wirken, in größeren Quantitäten sind sie im stande, diese herabzusetzen oder sogar aufzuheben.

Mittlere und große Mengen des Salzes und Wassers bewirken von Tag zu Tag ein stetiges Sinken der Sekretionstätigkeit der Magenschleimhaut in Bezug auf die Salzsäure- und Pepsinausscheidung, welches sich sogar bis zum Verlöschen steigern kann.

Dem entgegengesetzt sprechen die Versuche von *Sandberg* und *Ewald* [69]), welche eine säuretilgende Wirkung des Karlsbader Wassers



nach vier- bis fünfwöchentlichem Gebrauche nicht zugeben, auch *Geigel* und *Abend*[63]) kommen zu dem Schlusse, daß Karlsbader Salz oder Wasser (Mühlbrunn) keine Säuretilgung bewirke.

Bei meinen Versuchen, die ich sowohl mit Karlsbader Wasser oder Salz unternahm — in den Endresultaten stimmen bei längerem Gebrauche beide so ziemlich miteinander überein, wie auch schon *Jaworski* hervorhebt — zeigte sich in den meisten Fällen von einfacher Hyperazidität bei längerem systematischen Gebrauche, namentlich bei sonst gesunden und gut genährten Individuen, ein dauernder Effekt der Behandlung.

Weniger gute Erfolge sah ich bei heruntergekommenen Individuen mit motorischer Insuffizienz des Magens, bei welchen in Anbetracht der hohen Säurewerte die Verabreichung von Karlsbader Wasser oder Salz, besonders bei größeren Gaben, die Beschwerden direkt steigerte.

Bei Magenektasie mit Hyperazidität begnügte ich mich bloß mit der Ausspülung mit 1—2%igen Lösungen des Salzes auf nüchternem Magen und nachfolgender Aspiration der etwa noch restierenden Flüssigkeit mit einem weichen Kautschukballon. Ich möchte gerade auf das letztere ein größeres Gewicht legen, da es bei stärkerer Ektasie fast regelmäßig gelingt, größere Quantitäten von Flüssigkeit damit herauszubekommen, die sonst die Veranlassung neuer Beschwerden werden können.

Die Verabreichung größerer Dosen des Salzes ist bei Magenektasien völlig ungeeignet, als diese auch bei größerer Herabsetzung der Säureproduktion doch eine lebhafte Wassersekretion in dem Magen veranlassen, so daß ich oft bei der Ausheberung nach 3—4 Stunden bedeutend größere Flüssigkeitsmassen bekam, als mit dem Salz in den früher leer gepumpten Magen eingeführt wurden.

In solchen Fällen empfiehlt sich nach Ausspülung des Magens mit 1—2%iger Salzlösung und nachfolgender Aspiration die Eingießung von 100—200 cm^3 Olivenöl, bei welcher Kombination ich stets ausgezeichnete Resultate erhielt.

VIII. Diät bei Hyperazidität.

Die Diät bei der Hyperazidität wurde von verschiedenen Gesichtspunkten aus betrachtet, vor allem von dem Einfluß der einzelnen Nahrungsstoffe auf die Saftsekretion, von der Größe des Salzsäurebindungsvermögens der verschiedenen Nahrungsmittel und von der klinischen Beobachtung über die Toleranz der Kranken gegen dieselben.



Über den Einfluß der verschiedenen Ingesta auf die HCl-Sekretion liegen eine große Anzahl von Arbeiten vor, doch ist derselbe noch bis heute eine offene Frage geblieben, in der bisnun, trotz der Verbesserung der Versuchsanordnung, keine endgültige Entscheidung gefällt wurde.

Die Arbeiten veranschaulichen teils den Verlauf der HCl-Abscheidung bei normalen Magen, zum geringen Teil auch bei Hyperaziden.

v. Jaksch[70]) wies bei gesunden Kindern nach, daß die Menge der bei der Verdauung sezernierten Salzsäure nach der Qualität der Nahrung sehr wechselt; die größten HCl-Werte ergaben sich nach reiner Milchnahrung, geringere bei Fleisch, die geringsten bei Kohlehydratnahrung. Dabei bringt die Milch ein langsames Ansteigen zu stande, rascher steigt die Sekretion nach Fleischnahrung, am trägsten bei Kohlehydratnahrung. Ähnlichen Gesetzen folgt die HCl-Sekretion auch bei gesunden Erwachsenen (*v. Jaksch*[71]).

v. Sohlern[72]) fand nach Fleischnahrung Durchschnittswerte von 0·32% HCl, nach Reis solche von 0·14%.

Genaue Untersuchungen durch Anlegen von eintägigen Kurven stellte *Schüle*[73]) an. Danach ergab sich beim gesunden Erwachsenen, daß die Verschiedenheit der Ingesta nur von geringem Einfluß auf den prozentuellen Säuregrad des Chymus ist.

Riegel[74]) empfiehlt, Kranken mit Hyperazidität reichlich Proteinsubstanzen zu geben, um die produzierte HCl zu binden, die Amylazeenzufuhr einzuschränken, und hebt hervor, daß die klinische Beobachtung — die größere Toleranz Hyperazider für die Eiweißnahrung — dafür spräche, daß die stärker HCl bindenden Nahrungsmittel auch keine stärkere Saftsekretion veranlassen.

An einer zweiten Stelle sagt *Riegel*[75]), daß die Differenzen in der Stärke der HCl-Sekretion bei Fleisch- und Amylazeenkost keine sehr großen sind und daß bei Kohlehydratkost die freie Salzsäure früher und in größerer Menge auftritt, demnach kein Grund vorhanden ist, die Eiweißnahrung bei Hyperazidität zu verwerfen.

In Übereinstimmung damit stehen die Untersuchungen von *Sörensen* und *Metzger*[76]), wonach die Werte der freien HCl bei Eiweiß- und Kohlehydratkost annähernd dieselben sind.

Gegen diese Anschauung nahm nun *Jürgensen*[77]) entschieden Stellung und wies darauf hin, daß es nicht auf die prozentuelle Menge, sondern auf die Gesamtmenge der sezernierten HCl ankomme, die sich nach Fleischkost entschieden höher stellt als nach Kohlehydratnahrung.



Jürgensen trat lebhaft für die Pflanzenkost in der Diätetik der Hyperazidität ein.

Auch *Hemmeter*[78]) fand, daß die Quantität der freien HCl nicht die einzige Anzeige für die Überarbeitung der Belegzellen ist, sondern die Totalsumme der sezernierten HCl und letztere nach Fleischkost größer als nach Kohlehydraten ist. Dabei brauche die Quantität der freien HCl zu irgend einer Zeitperiode nicht viel höher zu sein als bei reiner Pflanzenkost.

Jürgensen und *Iustesen*[79]) nahmen weiter an, daß sich die Totalsalzsäurewerte den Mengen an Fleisch oder Brot in den Probemahlzeiten entsprechend verhalten, beziehungsweise, daß umso höhere Säurewerte resultieren, je mehr Fleisch gereicht wird.

v. Sohlern[80]) empfiehlt, die Kohlehydrate einer einseitigen Fleischkost vorzuziehen, weil diese die HCl-Sekretion weniger anregen.

Backman[81]) sagt, daß ein Nahrungsstoff, welcher ein verspätetes Erscheinen der freien HCl hervorruft, während seiner Digestion mehr Säure braucht und folglich auch die Sekretionstätigkeit des Magens mehr in Anspruch nimmt als ein anderer Nahrungsstoff, wo freie HCl relativ früh aufgewiesen werden kann.

Auch *Mayer*[82]) fand in Übereinstimmung mit *Backman* und *Jürgensen* nach Eiweißmahlzeiten (20 *g* Plasmon und 300 *g* Wasser) eine höhere Azidität als nach Kohlehydraten (200 *g* Weizenmehl und 300 *g* Wasser).

Verhaegen[83]) behauptet sogar, daß vorherrschende Fleischnahrung permanente Hypersekretion bedinge.

Einen stärkeren Sekretionsreiz nach Fleisch ergaben auch die Untersuchungen *Schreuers* und *Riegels*[84]) über die Bedeutung des Kauaktes für die Magensaftsekretion.

Der Ausfall des Kauaktes macht sich in einem mehr oder minder großen Deficit der HCl-Werte geltend, wenn es sich um die Aufnahme der Kohlehydrate handelt. Bei der Aufnahme von Eiweißstoffen kann der normale oder hyperazide Magen vermöge der intensiven direkten Reizwirkung dieser Stoffe auf die Magenschleimhaut den durch Umgehung des Kauaktes bedingten Ausfall der Sekretion wieder ausgleichen.

Ziegler[85]) fand bei der Bestimmung der lokalen Reizgröße der Eiweißkörper und Kohlehydrate kaum nennenswerte Differenzen für die HCl-Werte.

Pfaundler[86]) stellte nach Fleischgenuß höhere Aziditätswerte fest als nach Genuß von Kohlehydraten.



Einen entscheidenden Einfluß auf die Frage der Sekretionstätigkeit des Magens nahmen die Untersuchungen *Pawlows.*

In seinen grundlegenden experimentellen Versuchen erbrachte er den Beweis für die alte Anschauung *Blondlots*[57]), daß die verschiedene Tätigkeit der Verdauungsdrüsen dem Bedürfnis der einzelnen Speisen entspreche. Die Azidität als Ausdruck der Geschwindigkeit der Sekretion ist bei verschiedenen Speisen verschieden, am höchsten bei Fleisch und am geringsten bei Brot. Nach *Pawlow* ist rohes Fleisch ein die Sekretion mächtig erregendes Mittel, ebenso Beefsteak nach *Backman.* Roher Fleischsaft, Fleischabkochungen und Lösungen von *Liebigs* Fleischextrakt wirken stark safttreibend, da sie die sekretionserregenden Bestandteile des Fleisches enthalten. Dementsprechend fand auch *Buch*[85]) die HCl-Werte nach Bouillonfrühstück bedeutend größer als nach gewöhnlichem. — Gekochtes Fleisch wird immer unwirksamer, je länger es gekocht wird, und verliert schließlich seine safttreibende Wirkung.

Für die Gewinnung eines Anhaltspunktes bezüglich der Diät bei Hyperazidität schien mir auch die Feststellung der Ernährungsweise vor der Erkrankung wichtig.

An dem reichen klinischen Materiale fiel es mir bei genauer Prüfung auf, daß die Hyperazidität auf Personen verteilt war, welche früher vorwiegend Fleischkost hatten, als auf solche, die sich fast ausschließlich nur von Kohlehydraten nährten, wie dies hier bei der armen Bevölkerung sehr häufig ist.

Es schien demnach von vornherein nicht ganz unwahrscheinlich, die Ursache des Auftretens dieser Sekretionsstörung in einer einseitigen Ernährung allein anzunehmen.

Es war mir bei der weiteren Beobachtung immerhin auffallend, daß ein allmählich erfolgender Wechsel der Diätform sich von günstigem Einfluß für die Heilung der Hyperazidität erwies.

Von einigen Autoren wurde die vorwiegende Fleischkost als Ursache der Hyperazidität angesehen, so z. B. von *Verhaegen*, welcher bei sechs Medizinern, die hauptsächlich Fleischkost zu sich nahmen, Hyperazidität bis zu 4·2‰ konstatierte. Hierher gehört auch das Ergebnis der Untersuchungen *Hemmeters.* Derselbe erzog von zwei Hunden desselben Wurfes den einen mit Fleisch, den anderen vegetarisch. Der erstere hatte bei einer späteren Untersuchung die doppelte Menge von HCl im Magen wie der letztere.

Es dürfen jedoch derartige Befunde durchaus nicht als beweisend für die Ursache des Auftretens einer krankhaften Hyperazidität aufgefaßt werden, da ja dem gesunden Magen ein



ausgesprochenes Anpassungsvermögen für die Ernährung bei gewohnheitsmäßigem Gebrauche zukommt.

So findet man bei gewohnter Fleischkost tatsächlich häufig übernormale HCl-Werte, ohne daß irgend welche Krankheitserscheinungen auftreten, während bei einer Säurehyperästhesie normale oder unternormale Säuremengen genügen, um das ausgesprochene klinische Bild der Hyperazidität zu erzeugen.

Daher erscheint es mir bei der Hyperazidität unwahrscheinlich, allein aus der Feststellung der Säurewerte durch das Probefrühstück eine Indikation über die Art der einzuleitenden Diät zu gewinnen.

Um über das früher Erwähnte einen Aufschluß zu gewinnen, stellte ich bei magengesunden Leuten mit gewohnter gemischter Kost und annähernd normaler HCl-Ausscheidung Untersuchungen an, ob sich durch vorwiegende Fleisch- oder Kohlehydratkost, durch drei bis vier Wochen gereicht, die Werte für die freie HCl und der Gesamtazidität ändern.

Es ergaben sich, allerdings nur bei je zwei Versuchen, keine wesentlichen Differenzen der Anfangs- und Endwerte und ich konnte daher nicht die Überzeugung gewinnen, daß eine in die normale Ernährung eingeschobene vorwiegende Fleischkost in der Zeit von drei bis vier Wochen eine Steigerung, eine Kohlehydratkost eine Verringerung der sekretorischen Werte veranlasse.

Einen Vorteil der Fleischnahrung sah man hauptsächlich in dem von *Moritz*[89]) und *Fleischer*[90]) erwiesenen hohen Bindungsvermögen der HCl durch Eiweißkörper.

In diesem Verhalten liegt nur ein symptomatischer Wert, da sie wie die Alkalien nur durch Bindung der HCl lindernd wirken. Verfolgt man aber das Prinzip der Entlastung der übererregbaren Drüsen, so muß man folgerichtig jene Nährstoffe einschränken, welche eine stärkere Arbeitsleistung der Verdauungsdrüsen veranlassen, wie dies z. B. bei reiner Eiweißdiät erfolgt.

Durch die Verabreichung reiner oder vorwiegender Fleischdiät, wenn sie auch gut vertragen wird, gelingt es jedenfalls nicht, die Erscheinungen der krankhaften Hyperazidität in gleich günstigem Maße zu beeinflussen, zur Besserung oder zum Verschwinden zu bringen, wie dies durch die Verabreichung leicht verdaulicher Fette der Fall ist.

Aus den genannten Gründen ist eine einseitige Fleischkost bei Hyperazidität nicht am Platze, doch ist sie nicht ganz beiseite zu lassen, namentlich dort, wo früher nach einer anderen Richtung hin eine einseitige Ernährung stattfand.



In gleicher Weise kommen auch viele Autoren zu dem Schlusse, daß trotz mancher Vorzüge der N-haltigen Nahrung dieselbe doch auf die Dauer für die Ernährung nicht hinreicht.

Rückgreifend auf die Befunde von *v. Jaksch*, *v. Sohlern* u. a. ging die Auffassung in der letzten Zeit vielfach dahin, die Fleischkost einzuschränken und die vegetabilische Nahrung mehr in den Vordergrund zu stellen, so von *Fleiner* [91]), *Rummo* [92]), *Jürgensen* [77]) *Hemmeter* [78]) u. a.

So berechtigt auch für viele Fälle von Hyperazidität diese Richtung der Ernährungsweise ist. namentlich bei Fleischessern mit gewohnter üppiger Lebensweise, so zeigte mir doch ein Fall, daß auch die dauernde rein vegetarische Lebensweise eine bestehende Hyperazidität allein nicht beseitigen kann.

Ein Student, H. J., 23 Jahre alt, litt seit $^5/_4$ Jahren an Sodbrennen, saurem Aufstoßen, Druckgefühl im Magen, Magenschmerzen, Appetitlosigkeit. Auf den Rat eines Arztes wandte er sich der vegetarischen Lebensweise zu, die er seit einem halben Jahre strikte innehält. Gleichwohl sind die Magenbeschwerden andauernd. Ein Probefrühstück am 25. Jänner 1902 ergab freie HCl 75, Gesamtazidität 82. Eine Probemahlzeit mit Fleisch wurde erbrochen.

Der Kranke erhielt ambulatorisch täglich 100 cm^3 Olivenöl eingegossen. Die Diät wurde so geregelt, daß die vegetarische Kost eingeschränkt wurde und der Kranke täglich Milch und Fleisch, von kleinen Mengen angefangen allmählich aufsteigend, erhielt. Mit der stetig gesteigerten Fleischkost — allerdings unter gleichzeitiger Verabreichung von Öl — traten nun durchaus keine stärkeren Beschwerden auf, vielmehr zeigte sich eine zunehmende Besserung.

Am 7. Februar 1902 ergab das Probefrühstück das Fehlen von freier HCl, Gesamtazidität 22, am folgenden Tage freie HCl 27, Gesamtazidität 32.

Die Öleingießungen wurden noch 14 Tage zu 50 cm^3 fortgesetzt und dann der Patient bedeutend gebessert aus der Behandlung entlassen.

Bei einer neuerlichen Vorstellung nach fünf Monaten fühlte sich der Student vollständig wohl und hielt in der ganzen Zwischenzeit an der gemischten Kost fest, ohne daß sich Beschwerden einstellten.

Der Fall zeigt, daß nach gewohnheitsmäßiger vegetarischer Lebensweise die eingeleitete Fleischkost die Hyperazidität nicht nur nicht gesteigert hat, sondern sich auch der Kranke trotz anfänglichen Widerwillens subjektiv ganz wohl fühlte. Es steht dieser Fall im Einklange mit den Beobachtungen *Mayers* [82]), daß die dauernde Verabreichung von eiweißarmer Kost die Salzsäureabscheidung nicht vermindert, sondern eher erhöht.

Ich versuchte auch, eine Zeitlang vorwiegend Milchdiät bei Hyperazidität zu verwenden, konnte mich aber überzeugen, daß sie im

allgemeinen schlecht vertragen wurde und öfters lästiges Druckgefühl im Magen, saures Aufstoßen und Obstipation veranlaßte.

Dies steht auch im Einklange mit den Untersuchungen von *v. Jaksch* und *Schüle*, wonach die Milch die höchsten Werte für die freie HCl erreicht.

Pentzoldt [93]) erwähnt desgleichen, daß die Milch nicht immer gut vertragen wurde, daß sie jedoch durch Zusatz von $^1/_4$—$^1/_3$ Kalkwasser besser verträglich wird.

Die gute Wirkung der Fettmilch und der Milchfette (Butter Rahm) ist aus den Untersuchungen von *Strauß* u. a. bekannt.

Die Kohlehydrate bringen für gewöhnlich im hyperaziden Magen rasch eine stärkere HCl-Sekretion zu stande, ohne derselben durch Bindung einigermaßen abhelfen zu können. Es wird daher ihre Verdauung im Magen meist herabgesetzt, bei bestehender Hypersekretion überhaupt aufgehoben.

Berücksichtigt man noch die im hyperaziden Magen namentlich bei Dilatationen häufigen Gärungsvorgänge, so erscheint eine vorwiegende Kohlehydratkost bei Hyperazidität noch weniger geeignet als die Fleischkost, und dem entspricht auch die klinische Beobachtung, daß Kohlehydrate meist schlechter vertragen werden, worauf *Riegel* mit vollem Rechte hinweist.

Der Verlauf der Säurekurve bei verschiedenen Nahrungsmitteln bei Hyperazidität ist von mehrfacher Seite [94]) beobachtet worden, und auch da ergaben sich, wie bei Magengesunden, bedeutende Differenzen.

Ich selbst konnte bei den die Hyperazidität veranlassenden Erkrankungen kein einheitliches Verhalten diesbezüglich konstatieren. Allerdings sah ich in der Mehrzahl der Fälle nach Fleischnahrung bedeutend größere Mengen von freier und gebundener Salzsäure als nach Kohlehydratnahrung.

Dabei zeigte es sich, daß trotz Bindung der HCl an Eiweißkörper nach Fleischnahrung ein größerer Überschuß an freier HCl vorhanden war als nach Kohlehydratnahrung.

Bei anderen Fällen von klinisch zum Ausdruck kommender Hyperazidität ergab sich, daß der Sekretionsreiz der einzelnen Ingesta bezüglich der Mengen von freier und gebundener HCl keine wesentlichen Unterschiede nach Fleisch- und Kohlehydratkost aufwies.

Bei den hier angezogenen Fällen war es nun auffallend, daß die klinische Beobachtung nicht immer mit den Ergebnissen der Sekretionsbefunde übereinstimmte.

Tabelle VIII.*)

Probemahlzeit	Zeit der Ausheberung in Stunden	Freie HCl	Gebundene HCl	Gesamt-HCl	Gesamt-Azidität	Anmerkung
Wr. K. Hyperazidität.						
100 *g* Semmel, 400 *cm*³ Wasser	1/2	18	16	34	37	
	1	23	22	45	46	
	1 1/2	52	5	57	57	
	2 1/2	20	9	29	31	
	3	—	—	—	—	Magen leer
100 *g* feingehacktes gekochtes Rindfleisch, 400 *cm*³ Wasser	1/2	12	38	51	60	
	1	33	40	73	83	
	1 1/2	54	16	70	77	
	2	57	30	87	91	
	2 1/2	39	36	75	81	
	3	23	28	51	68	
	4	—	—	—	—	Magen leer
Fleisch wird gut, Kohlehydrate schlecht vertragen.						
Fr. E. Hyperazidität.						
50 *g* Semmel, 300 *cm*³ Wasser	1/2	26	9	35	36	
	1	34·5	4	38·5	41	Sehr fein verteilter Bodensatz
	1 1/2	24	5	29	34	
	2	21	14	35	38	
	2 1/2	—	—	—	—	Magen leer
100 *g* feingehacktes gekochtes Rindfleisch, 400 *cm*³ Wasser	1/2	18	19	39	38	
	1	58	43	101	106	
	1 1/2	86	45	131	142	
	2	80	22	102	114	
	2 1/2	28	12	40	40	
	3	—	—	—	—	Magen leer
Kohlehydrate werden gut, Fleisch schlecht vertragen.						
H. J. Hyperazidität, Tuberculosis pulm.						
100 *g* Semmel, 400 *cm*³ Wasser	1/2	32	9	41	44	
	1	56	23	79	81	
	1 1/2	45	20	65	72	
	2	33	20	53	56	
	2 1/2	—	—	—	—	Magen leer
100 *g* feingehacktes gekochtes Rindfleisch, 400 *cm*³ Wasser	1/2	34	47	81	86	
	1	67	32	99	103	
	1 1/2	96	72	168	174	
	2	92	71	163	170	
	2 1/2	60	29	89	97	
	3	—	—	—	—	Magen leer
Fleisch wird gut, Kohlehydrate gut, Obst und Gemüse schlecht vertragen.						

*) In dieser Tabelle sind die Kurven sämtlich mehrtägig, die einzelnen Ausheberungen an aufeinanderfolgenden Tagen angestellt.



Probemahlzeit	Zeit der Aushebung in Stunden	Freie HCl	Gebundene HCl	Gesamt-HCl	Gesamt-Azidität	Anmerkung
Sp. J. Klinisch die Zeichen der Hyperazidität.						
100 *g* Semmel, 400 *cm*³ Wasser	1/2	46	18	64	65	
	1	72	15	87	91	Fein verteilter Brei als Bodensatz
	1 1/2	58	21	79	84	
	2	60	19	79	88	
	2 1/2	32	20	52	52	Magen leer
100 *g* gekochtes gehacktes Rindfleisch, 400 *cm*³ Wasser	1/2	16	21	37	40	
	1	15	32	47	49	
	1 1/2	41	48	89	98	
	2	51	22	73	76	
	2 1/2	53	22	75	79	
	3	41	18	59	65	Magen leer
Fleisch und Kohlehydrate werden gleich gut vertragen.						
J. M. Dilatatio ventriculi.						
100 *g* Semmel, 400 *cm*³ Wasser	1/2	28	5	33	34	
	1	33	7	40	46	Im Ausgeheberten zahlr. Hefepilze Gärungsprobe pos.
	1 1/2	56	27	83	94	
	2	50	11	61	63	
	3	—	—	—	—	
100 *g* gekochtes gehacktes Rindfleisch, 400 *cm*³ Wasser	1/2	—18	25	25	38	
	1	26	29	55	55	
	1 1/2	45	24	69	74	
	2	50	35	85	87	
	2 1/2	46	22	68	70	
	3	—	—	—	—	
Kohlehydrate werden schlecht, Fleisch besser vertragen.						

In der vorstehenden Tabelle habe ich drei Fälle verzeichnet, wo trotz der ungleich höheren Sekretionsenergie nach Fleischnahrung letztere einmal besser, einmal schlechter und einmal ebenso gut wie Kohlehydratkost vertragen wurde.

Ähnliches ergab sich auch bei zwei Fällen, bei welchen die Sekretionswerte bezüglich freier und gebundener HCl annähernd gleich waren.

Ich möchte nun auf Grund dieser Beobachtung die Ansicht aussprechen, daß die Ursache dieses Verhaltens vielleicht in einer Verschiedenheit des zu Grunde liegenden Krankheitsprozesses gelegen sein kann, daß es sich ferner bei der Diät der Hyperazidität nicht allein um die Zulässigkeit der einzelnen Nahrungsmittel in Berück-

sichtigung ihrer erregenden Wirkung auf die Funktion der Drüsen handelt, demnach nicht die Feststellung der Säurewerte allein entscheidet, sondern in erster Linie die klinische Beobachtung, die Toleranz des Individuums gegen die verschiedenen Nahrungsmittel, das subjektive Befinden bei der einen oder der anderen eingeschlagenen Diätform.

In Beobachtung dessen bestimmte ich auch die Diät stets unter gleichzeitiger Verabreichung von leichtverdaulichen Fetten (Milchfett, Butter, Knochenmark, Ölemulsion).

Es ergab sich dabei, daß die so gewählte Kost nicht allein gut vertragen wurde, sondern auch der durch die Fette angebahnten Besserung und Heilung der Hyperazidität nicht hinderlich im Wege stand.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor *v. Jaksch*, spreche ich für die Überlassung der Hilfsmittel sowie des reichen Materiales seiner Klinik meinen besten Dank aus.

Benützte Literatur.

1) *Pawlow*, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Bergmann, Wiesbaden 1898.

2) *Wirschubski*, Ref. Malys Jahresbericht. S. 374, 1900.

3) *Aldor* und *Strauß*, Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie. 1, 117, 1898.

4) *Lobassow*, Ref. Archiv für Verdauungskrankheiten. 2, 499, 1896.

5) *Wolkowitsch*, Ref. ibidem. 4, 380, 1898 und bei Pawlow.

6) *Alkimow-Peretz*, Wratsch. 1, 392, 1898.

7) *Buch*, Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie. 4, 189, 1901.

8) *Backman*, Zeitschrift für klinische Medizin. 40, 224, 1900.

9) *Cohnheim*, Therapie der Gegenwart. 2, 68, 1902.

10) *Mathieu*, citiert nach Cohnheim.

11) *Alkimow-Peretz*, Wratsch. 1, 114, 1898; Ref. Archiv für Verdauungskrankheiten. 4, 397, 1898.

12) *v. Jaksch*, Zeitschrift für klinische Medizin. 17, 385, 1890.

13) *v. Jaksch*, Klinische Diagnostik. 5. Auflage, S. 207. Wien, Urban & Schwarzenberg, 1901.

14) *Ewald* und *Boas*, Virchows Archiv. 101, 325, 1885.

15) *Zawilski*, Arbeiten aus dem physiologischen Institut in Leipzig. S. 157, 1876.

16) *Frank*, Archiv für Anatomie und Physiologie. 497, 1892; 303, 1894.

17) *Sörensen* und *Brandenburg*, Archiv für Verdauungskrankheiten. 3, 377, 1898.

18) *Mathes* und *Marguardsen*, Berichte des Kongresses für innere Medizin. 16, 358, 1898.

19) *Strauß*, Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie. 3, 198. 279, 1900.

20) *Backman*, Zeitschrift für klinische Medizin. 40, 224, 1900.

21) *Pawlow*, Das Experiment, S. 18. Bergmann, Wiesbaden 1900.

22) *Serdjukow*, Dissertation, St. Petersberg; Ref. Malys Jahresbericht. S. 359, 1899.



[23]) *Lintwarew*, Dissertation, St. Petersburg. 1901.

[24]) *v. Noorden*, Zeitschrift für klinische Medizin. **17**, 137, 1890.

[25]) *Dapper*, Zeitschrift für klinische Medizin. **30**, 371, 1896.

[26]) *Kraus*, Berliner klinische Wochenschrift. **34**, **447**, 1897.

[27]) *Mercet*, The med. Times and Gazette. New series. Vol. XVII, 210, 1858.

[28]) *Cash*, Archiv für Anatomie und Physiologie. 323, 1880.

[29]) *Ogata*, ibidem. 515, 1881.

[30]) *Ewald* und *Boas*, Virchows Archiv. **101**, 325, 1885; **104**, 271, 1886.

[31]) *Müller*, Zeitschrift für klinische Medizin. **12**, 45, 1887.

[32]) *Marpmann*, Münchener medizinische Wochenschrift. **35**, 485, 1888.

[33]) *Klemperer* und *Scheuerlen*, Zeitschrift für klinische Medizin. **15**, 370, 1889.

[34]) *Klug*, Zentralblatt für Physiologie. **9**, 182, 1895.

[35]) *Contejean*, Archives de physiologie. 425, 1894; Ref. Virchows Jahresbericht. **1**, 183, 1894.

[36]) *Vaughan Harley*, British medical Journal. **1**, 1218, 1897.

[37]) *Volhard*, Münchener medizinische Wochenschrift. **47**, 194, 1900.

[38]) Derselbe, Zeitschrift für klinische Medizin. **42**, 414, 1901; Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1901; Zeitschrift für klinische Medizin. **43**, Heft 5 und 6; Verhandlungen der deutschen Naturforscher, Hamburg. **73**, 1901.

[39]) *v. Mering*, Klinisches Jahrbuch. **7**, 341.

[40]) *Pflüger*, bei Dormeyer, Pflügers Archiv. **61**, 341, **65**, 90.

[41]) *Stade* in Hofmeister, Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. **3**, 291, 1902.

[42]) *Heinrich*, Münchener medizinische Wochenschrift. **49**, 2000, 1902.

[43]) *Müller*, Verhandlungen des 19. Kongresses für innere Medizin, Wiesbaden 1901.

[44]) *Wicke* und *Weiske*, Zeitschrift für physiologische Chemie. **21**, 42, 1895.

[45]) *Strauß*, Zeitschrift für klinische Medizin. **29**, 221, 1896.

[46]) *Aldor*, Zeitschrift für klinische Medizin. **40**, 248, 1900.

[47]) *Boas*, ibidem. **17**, 155, 1890.

[48]) *Cohnheim*, Therapie der Gegenwart. **2**, 68, 1902.

[49]) *Walko*, Zentralblatt für innere Medizin. **23**, 1113, 1902.

[50]) *Ebstein*, Deutsches Archiv für klinische Medizin. **26**, 295, 1880.

[51]) *Boas*, Zeitschrift für klinische Medizin. **17**, 157, 1890.

[52]) *Michaelis*, ibidem. **34**, 241, 1898.

[53]) *v. Jaksch*, Vergiftungen in Nothnagels spezieller Pathologie und Therapie. **1**, 305, 1897.

[54]) *Pentzoldt*, Die Behandlung der Magen- und Darmkrankheiten in Pentzoldt-Stintzing, Handbuch der Therapie. **4**, 381, 1898.

[55]) *Pawlow*, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, l. c., und *Alkimow-Peretz*, Malys Jahresbericht. **27**, 394, 1897.

[56]) *Serdjukow*, Ref. Malys Jahresbericht. **28**, 350, 1899.

[57]) *Lintwarew*, Dissertation, St. Petersburg 1901; citiert Russische medizinische Rundschau. **3**, 238, 1903.

[58]) *Riegel*, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. **17**, 325, 1899; Zeitschrift für klinische Medizin. **37**, 381, 1899.

[59]) *Aldor*, Zeitschrift für klinische Medizin. **40**, 248, 1900.

[60]) *v. Jaksch*, Die Vergiftungen, l. c. S. 441.

[61]) *Du Mesnil*, Deutsche medizinische Wochenschrift. **18**, 1112, 1892.



[62]) *Linossier* und *Lamoine*, Virchow-Hirschs Jahresberichte. **28**, 383, 1893.

[63]) *Geigel* und *Abend*, Virchows Archiv. **130**, 1, 1892.

[64]) *Schwartzkopf*, Inauguraldissertation, Würzburg 1892.

[65]) *Reichmann*, Archiv für Verdauungskrankheiten. **1**, 1895.

[66]) *Schüle*, Zeitschrift für klinische Medizin. **28**, 461, 1895.

[67]) *Rosenbach*, Münchener medizinische Wochenschrift. **41**, 41, 1894.

[68]) *Jaworski*, Wiener medizinische Wochenschrift. **36**, 197, 1886; Deutsches Archiv für klinische Medizin. **37**, 1, 1885; Wiener medizinische Presse. **29**, 87, 1888.

[69]) *Sandberg* und *Ewald*, Zentralblatt für die medizinischen Wissenschaften. **26**, 306, 1888.

[70]) *v. Jaksch*, Zeitschrift für klinische Medizin. **17**, 383, 1890.

[71]) *v. Jaksch*, Klinische Diagnostik, 5. Aufl., S. 24, 1901.

[72]) *v. Sohlern*, Berliner klinische Wochenschrift. **28**, 491, 1891.

[73]) *Schüle*, Zeitschrift für klinische Medizin. **28**, 461, 1895.

[74]) *Riegel*, Die Erkrankungen des Magens in Nothnagels Handbuch. **16**, 366, 1897.

[75]) *Riegel*, Handbuch der Ernährungstherapie. Bd. II, S. 199.

[76]) *Sörensen* und *Metzger*, Münchener medizinische Wochenschrift. **45**, 1137, 1898.

[77]) *Jürgensen*, Archiv für Verdauungskrankheiten. **3**, 221, 1897; Therapeutische Monatshefte. **13**, 301, 1899.

[78]) *Hemmeter*, Archiv für Verdauungskrankheiten. **4**, 1898.

[79]) *Jürgensen* und *Justesen*, Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie. **3**, 541, 1900.

[80]) *v. Sohlern*, Berliner klinische Wochenschrift. **37**, 1154, 1900.

[81]) *Backman*, Archiv für Verdauungskrankheiten. **5**, 496, 1899.

[82]) *Mayer*, ibidem. **6**. 1900.

[83]) *Verhaegen*, Zentralblatt für innere Medizin. **20**, 22, 1899.

[84]) *Schreuer* und *Riegel*, Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie. **4**, 462, 1901.

[85]) *Ziegler*, ibidem. **4**, 640, 1901.

[86]) *Pfaundler*, Deutsches Archiv für klinische Medizin. **65**, 255, 1901.

[87]) *Blondlot*, Traité analytique de la digestion, Paris 1843; citiert nach Pawlow.

[88]) *Buch*, Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie. **4**, 189, 1901.

[89]) *Moritz*, Deutsches Archiv für klinische Medizin. **44**, 277, 1889.

[90]) *Fleischer*, Lehrbuch der inneren Medizin. II. Bd. Wiesbaden, Bergmann, 1896.

[91]) *Fleiner*, Volkmanns Vorträge Nr. 103.

[92]) *Rummo*, Terapia clinica. Nr. 10, 11, 12, 1892.

[93]) *Pentzoldt* in Pentzoldt-Stintzing, Behandlung der Magen- und Darmkrankheiten, S. 384. Jena, Fischer, 1898.

[94]) *Martius* und *Lüttke*, Die Magensäure des Menschen; *Pfaundler* l. c., *Jürgensen* l. c., *Backman* l. c., *Sörensen* und *Metzger* l. c., *Justesen*, Zeitschrift für klinische Medizin. **42**, 451, 1901.



(Aus der I. medizinischen Abteilung des k. k. Allgemeinen Krankenhauses in Wien [Vorstand: Prof. Pal]).

Ein Fall leukämieartiger Erkrankung mit schwerer megaloblastischer Anämie und eigentümlichem Exanthem.

Von

Dr. Eduard Hitschmann und Dr. Heinrich Lehndorff.

(Mit einer Tabelle im Texte.)

Die Lymphocyten und die Lymphämie gehören gegenwärtig zweifellos zu den meist umstrittenen Kapiteln der Hämatologie. Die Theorie *Ehrlichs*, der hauptsächlich auf Grund seiner farbenanalytischen Untersuchungen strenge Trennung der Lymphocyten in morphologischer, besonders aber in genetischer Beziehung von den spezifisch granulierten Zellen forderte, ist in letzter Zeit ziemlich erschüttert worden. Die neueren Untersuchungen des Knochenmarkes haben zur Aufstellung von großen mononuklearen Zellen als Stammzellen sowohl der granulierten als ungranulierten geführt.

Besonders aber die bei den akuten Fällen der Leukämie im Blute vorkommenden »großen Lymphocyten« sind der Gegenstand eingehenden Studiums gewesen, wurden von jedem einzelnen Autor anders bezeichnet und sind dadurch mit zur Ursache der gegenwärtig herrschenden Verwirrung geworden. Indem wir in den folgenden Zeilen einen klinisch und hämatologisch genau beobachteten Fall schildern, glauben wir einen Beitrag zur Klärung einer der wichtigsten Streitfragen zu liefern.

Anamnese 15. Juli 1902: Johanna F., 34 Jahre alte, ledige Magd.

Die Eltern und acht Geschwister sind an unbekannten Krankheiten gestorben. Über »Bluter« in der Familie ist nichts bekannt. Im Alter von vier Jahren Blattern und im Anschluß daran bis zum elften Lebensjahre wiederholt Augenentzündungen. Im Jahre 1895 litt Patientin an heftigen Schmerzen im linken Kniegelenk, welches geschwollen und blau verfärbt war; es wurde damals eine Punktion vorgenommen. Einen Monat später trat dieselbe Affektion im rechten Knie auf und schwand innerhalb 14 Tagen auf Salicyl und Umschläge, zeigte sich aber in den nächsten drei Jahren noch öfters. 1901 Gonorrhoe, Fluor und parametritische Schmerzen. Niemals Abortus.



Die jetzige Erkrankung besteht angeblich seit vier Monaten. Patientin wurde allmählich blaß, verlor den Appetit, bekam Kopfschmerz und Schwindel. Der Kopfschmerz dauert den ganzen Tag und ist über den ganzen Kopf ausgebreitet. Ferner begann sie aus dem Zahnfleisch sehr stark zu bluten. In der letzten Zeit ist sie sehr abgemagert; auch traten heftige stechende Schmerzen im Bauche und im Kreuze auf. Das Abdomen schwoll allmählich an.

Am 15. Juli 1902 wurde Patientin wegen Purpura auf die dermatologische Klinik aufgenommen. Es fiel bei der kleinen, mäßig gut genährten Patientin vor allem die hochgradige Blässe auf. Außerdem fanden sich bis linsengroße Hämorrhagien besonders an den unteren Extremitäten, spärlicher an den oberen Extremitäten, wenige im Gesichte, am Thorax und Abdomen.

Rücken fast frei. Zwischen den Hämorrhagien, und zwar nur vorn auf dem Thorax und undeutlicher auf dem Abdomen, zeigte sich ein eigentümliches Exanthem. Zwischen frischen, scharf umschriebenen kleinen Hautblutungen sehr zahlreiche blaßrote bis hellbraune, im Hautniveau liegende, nicht scharf begrenzte Flecke, zirka linsengroß, alle von gleicher Größe, auf Fingerdruck nicht vollständig erblassend. Extremitäten und Rücken davon frei. Im Munde, auf dem weichen Gaumen und auf dem linken Gaumenbogen, Hämorrhagien auf diffus geröteter Schleimhaut, das Zahnfleisch gerötet, geschwollen, von den Zähnen durch eine eiterähnliche Masse abgelöst. Auch am Genitale fanden sich Veränderungen: An der vorderen Kommissur und fast an allen Hymenalresten von grünlichgelben festhaftenden Belägen bedeckte Substanzverluste. Nach Abheben des Belages resultieren seichte Ulcerationen mit roter Basis und ausgezacktem Rande. Einzelne zeigen zentrale Rückbildung.

Multiple indolente Drüsen in der rechten Inguinalgegend und Schwellung der Kubitaldrüsen.

Die innere Untersuchung ergab anämische Geräusche am Herzen. Kein Milztumor. Subjektiv wurden Kopfschmerzen, Schwindel, zeitweise Herzklopfen und Appetitlosigkeit angegeben.

Da nicht auszuschließen war, daß das Exanthem auf der Brust eine luetische Roseola sei, wurden zur Deutung des Exanthems fünf Inunktionen gemacht. Doch trat alsbald eine bedeutende Verschlimmerung des Allgemeinzustandes auf, Fieber, hochgradiger Kräfteverfall, die Stomatitis nahm bedeutend zu, ebenso das Ödem im Gesicht. Es zeigten sich frische Hämorrhagien an den Extremitäten und im Munde, während das Exanthem auf der Brust abblaßte.

Patientin wurde auf die I. medizinische Abteilung transferiert. Dort wurde folgender Status praesens aufgenommen:

Patientin ist mittelgroß, wenig abgemagert, sehr blaß. Gesicht gedunsen und auf Wangen und Stirn bräunlich pigmentiert. Auf der Brust zahlreiche Petechien. An der Vorderseite besteht ein bräunlichrotes, roseolaartiges Exanthem, welches nicht ganz auf Druck verschwindet. An den unteren Extremitäten bis linsengroße Hautblutungen und vereinzelte größere Suffusionen, keine Ödeme. An den Hymenalresten weiß belegte, aphthöse Geschwüre. Die Weichteile des Unterkiefers sind sehr stark geschwollen



und empfindlich. Zahlreiche Drüsen am Halse. Das Zahnfleisch ist namentlich an den unteren Schneidezähnen sehr stark geschwollen, jauchig belegt, die Zähne gelockert, auch die Wangenschleimhaut stark geschwollen. Zunge blaß und trocken. Allgemeine, leicht schmerzhafte, geringgradige Lymphdrüsenschwellung.

Augenspiegelbefund (Ass. Dr. *Meller*): Im ganzen Fundus zerstreut kleinere und größere fleckige und streifige Hämorrhagien. Weiße Herde innerhalb derselben fehlen. Das Bild nicht sowohl für perniziöse Anämie als für schwere hämorrhagische Diathese sprechend.

Temperatur: Hohe Kontinua bis 39·8. Arterie nicht rigid, mittel gefüllt, Spannung herabgesetzt. Respiration beschleunigt.

Die tiefe Herzdämpfung beginnt an der dritten Rippe, reicht nach rechts einen Querfinger über den rechten Sternalrand. Spitzenstoß in der Mammillarlinie im fünften Interkostalraum, mit systolischem Fremissement; letzteres auch an der Pulmonalis. Allenthalben ein systolisches Geräusch, am lautesten an der Pulmonalis.

Lunge: Beiderseits hinten unten kleinblasiges, feuchtes Rasseln: sonst normaler Befund.

Abdomen: Aufgetrieben, in den Flanken Dämpfung. Die Milzdämpfung reicht von der achten Rippe bis zur vorderen Axillarlinie und dem Rippenbogen. Die Milz ist undeutlich palpabel. Leber nicht palpabel; reicht perkutorisch in der Mammillarlinie einen Finger über den Rippenbogen.

Die Harnuntersuchung ergibt Nukleo- und Serumalbumin, keinen Zucker, kein pathologisches Sediment.

Die Blutbefunde werden später im Zusammenhange angeführt.

Im weiteren Verlaufe traten Schmerzen in beiden Schultergelenken auf, das hohe kontinuierliche Fieber hielt an. Am 1. August wurde in der Gegend der letzten Mahlzähne des linken Oberkiefers an der Wangenschleimhaut ein kronengroßes belegtes Geschwür mit starr ödematösen Rändern beobachtet.

2. August: Reichlich hellrotes Blut im Stuhl. Sternum auf Perkussion empfindlich. Nonnensausen über der Vena jugularis.

4. August: Patientin klagt über Kopfschmerz und Schwindel. Von den aphthösen Geschwüren am Genitale sind die Beläge geschwunden.

10. August: Das Exanthem auf der Brust ist deutlich hämorrhagisch geworden: Die einzelnen Flecke blaurötlich, auf Druck unveränderlich.

11. August: Patientin fieberfrei, klagt öfters über Atemnot und hat das Bedürfnis, fortwährend zu schlafen. Progrediente Schwäche. An der Bauchhaut bemerkt man eine ganz diffuse livide Verfärbung, wie Cyanose, aber nicht wegdrückbar. Vorn auf der Brust und auf den Schultern ein dem früheren ähnliches, auf Druck nicht schwindendes Exanthem; ähnlich auch am Rücken, nur etwas weniger ausgebildet.

Um die Zahnwurzeln bestehen Ulcerationen, welche dieselben freilegen. Die Zunge ist trocken, zum Teil braun belegt. An der Wangenschleimhaut links sieht man in stark infiltrierter Umgebung eine Ulceration von Hellergröße.

Die Herzdämpfung ist verbreitert: nach links drei Querfinger außerhalb der Mammillarlinie, nach rechts bis zum rechten Sternalrande.



Der Puls ist sehr weich, klein, Frequenz 120. Die Patientin ist manchmal verwirrt, läßt hie und da unter sich.

Unter zunehmender Schwäche starb die Patientin am 12. August 1902.

Was den Fieberverlauf anbelangt, so bestand Ende des Monates Juli hohes kontinuierliches Fieber zwischen 38·5° und 39·8°, welches am 7. August nachließ, wo des Morgens bereits normale Temperatur bestand. Am folgenden Tage erreichte die Temperatur Nachmittags 37·8° und vom 10. August an bestanden Kollapstemperaturen.

Aus dem Obduktionsbefunde (Prof. Dr. *Ghon*):

»Haut blaß und sowohl am Stamm als auch an den Extremitäten teils von mehr flachen, lividrötlichen, roseolaartigen Flecken durchsetzt, teils von kleinsten bis punktförmigen hellroten Blutungen. Kleine Blutungen an der Innenseite der Dura, in den Leptomeningen an verschiedenen Stellen; Blutungen an der hinteren Pharynx- und Larynxwand, an der Pleura, am Epikard und Endokard, im vorderen Mediastinum, diffus am Peritoneum, ferner in der Schleimhaut des Magens und Darmes.

Lymphdrüsen an beiden Seiten des Halses bis bohnengroß und darüber, im Durchschnitt etwas sukkulenter, entweder gleichmäßig schmutziggrau oder auch in den zentralen Partien hellrot und unregelmäßig gefleckt. Ebenso die axillaren und inguinalen Lymphdrüsen beiderseits bis über haselnußgroß, die mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen bohnengroß, sukkulent und stark gerötet.

Milz: Maße 13—7—3 *cm*, unterer Rand gekerbt, Kapsel gerunzelt, Pulpa wenig abstreifbar, dunkel pigmentiert; Follikel und Trabekel sichtbar.

Leber nicht vergrößert. Zentrale Partien der Acini intensiv gelb und unregelmäßig begrenzt, die peripheren rötlichbraun.

Herzmuskel getigert, morsch.

Tonsillen bis über bohnengroß, Oberfläche zerklüftet, am Durchschnitt sukkulent und weißrot gefleckt. An der linken Wangenschleimhaut ein zirka $1^1/_2$ *cm* breites, unregelmäßig begrenztes, schwärzlichgrau gefärbtes Geschwür. Zahnfleisch schmutziggraurot, mit spärlichen dunklen Blutmassen bedeckt.

Knochenmark (rechter Femur und linker Humerus) gleichmäßig schmutzigrötlichgrau.«

Abstrichpräparate aus dem Knochenmark ergaben fast ausschließlich größere und kleinere Lymphocyten, die den weißen Zellen des Blutes vollkommen gleich sind. Kernhaltige, besonders Megaloblasten in der untersuchten Stelle nur sehr spärlich, während polynukleare und Markzellen, neutrophile sowohl wie eosinophile, fast ganz vermißt wurden.

Die histologische Untersuchung ergibt:

Die Milz zeigt wenig Veränderungen. Die einzelnen Follikel sind meist deutlich abgegrenzt, das Netzwerk der Trabekeln gut sichtbar, keine Pigmentierung. In der Leber fällt eine starke parenchymatöse Degeneration auf. Die Acini weisen im Zentrum schwere fettige Degeneration auf, die Kapillaren sind weit und mit kleinen Lymphocyten erfüllt; keine Siderose. Ausgesprochene Lymphome nicht vorhanden. Am Gehirn außer Anämie nichts Besonderes. Am Herzmuskel hochgradige fettige Degeneration. Die Lymphdrüsen zeigen stellenweise intensive Hyperplasie, wo-



durch die Struktur der Organe verwischt erscheint, indem kleine Zellen, die den Lymphocyten des Blutes gleichen, Keimzentra, Lymphbahnen, aber auch das Zwischengewebe diffus infiltrieren. An einzelnen Stellen aber sind die Zellen größer und weisen einen schwächer tingiblen Kern und ein relativ reicheres Protoplasma auf.

Was wir zunächst hervorheben wollen, ist das eigentümliche Exanthem. Dasselbe erstreckte sich bloß über den Rumpf, die einzelnen Flecke verschwanden nur zum Teil auf Druck, die Farbe war blaßbräunlich. Es fanden sich darunter keine Übergänge von frischen Blutungen zu abblassenden oder schon in Pigmentation übergegangenen. Das Exanthem bestand längere Zeit neben gewöhnlichen Petechien an den Extremitäten unverändert fort. Als Ausdruck der hämorrhagischen Diathese war auch an der dermatologischen Station ein solches Exanthem nie beobachtet worden, und es wurde daher, um eine syphilitische Roseola ausschließen zu können, dort eine vorsichtige Quecksilberkur eingeleitet. Die Verschlimmerung des Allgemeinzustandes, die Zunahme der Diatheseerscheinungen und der prägnanter werdende Blutbefund wiesen im weiteren rapiden Verlaufe mit Sicherheit auf eine akute Leukämie oder eine dieser verwandten Krankheit hin. Gleichzeitig mit neuerlichen kleinen Blutungen wurde gegen das Lebensende auch das eigentümliche Exanthem deutlicher hämorrhagisch. Ein ähnliches Exanthem wurde einmal bei akuter Leukämie von *Mannaberg* und *Spiegler* [1]) beobachtet. Dasselbe machte den Eindruck eines makulo-papulösen syphilitischen Exanthems und betraf den ganzen Körper, war besonders dicht an den Hohlhänden, aber auch an den Handrücken vorhanden. Nach einer Sublimatinjektion traten in rascher Folge die Erscheinungen der akuten Leukämie auf, denen die Patientin, ein 19jähriges Mädchen, erlag. *Spiegler* hält es für möglich, daß das Exanthem ein der akuten Leukämie angehöriges gewesen sei, obwohl er in der Literatur kein ähnliches verzeichnet fand.

Dieser sowie unser Fall sind geeignet, einen Fingerzeig für das Vorkommen von syphilitischen nicht unähnlichen, auf hämorrhagischer Diathese beruhenden Exanthemen im Verlauf der »akuten Leukämie« zu geben, und es wäre möglich, daß solche Erscheinungen auf der Haut auch bei anderen hämorrhagischen Dyskrasien vorkommen, wobei die Verbindung mit Erscheinungen im Munde und am Genitale die Diagnose noch schwieriger macht.

* * *

[1]) Gesellschaft für innere Medizin in Wien, 9. Jänner 1902.



Wir lassen nun die Ergebnisse der wiederholt vorgenommenen Blutuntersuchungen folgen, welche manches Ungewöhnliche ergaben.

18. Juli:

R: 2,100.000
W: 10.500 R : W = 200 : 1.

Polynukleare Neutrophile	4·0%	
» Eosinophile	5·7%	
Kleine Lymphocyten	44·4%	90·3%.
Große mononukleare ungranulierte Zellen	45·9%	

Die roten Blutkörperchen zeigen auffallende Größen- und Formunterschiede (Poikilocytose). Ungefähr 10% derselben sind auffallend groß und meist intensiv gefärbt (Makrocyten). Zahlreiche kernhaltige; ungefähr auf 4000 rote kommt ein kernhaltiges und von diesen sind 60—70% Normoblasten und 30—40% Megaloblasten. Erstere teils mit kleinem pyknotischen Kern, teils mit größerem, schwächer gefärbten Kern und Radfigur; ihr Protoplasma weist in einer größeren Anzahl Polychromatophilie und (mit Methylenblau) meist gröbere Körnelung auf. Unter den fast durchwegs polychromatophil gefärbten Megaloblasten sind einige Exemplare von ganz enormer Größe (Gigantoblasten). Von den roten Blutscheiben zeigt eine ziemliche Anzahl bei Methylenblaufärbung feine Punktierung im Plasma. Von den weißen Blutkörperchen beherrschen die mononuklearen ungranulierten Formen das Gesichtsfeld. Ungefähr die Hälfte sind typische kleine Lymphocyten von der Größe eines roten Blutkörperchens mit relativ großem, intensiv sich färbenden Kerne und spärlichem Protoplasma. Die andere Hälfte zeigt fließende Übergänge von kleinen Lymphocyten bis zu sehr großen Formen (sechs- bis achtfache Größe einer roten Blutscheibe). Immerhin kann man aber gewisse Typen herausheben. Der eine Teil der Zellen war nur wenig größer als die kleinen Lymphocyten, das Plasma etwas reichlicher, der Kern schwächer tingiert und häufig etwas gebuchtet (große Lymphocyten: *Ehrlich-Fränkel*). Der andere Teil waren große Zellen, deren Kern, entweder rund oder gebuchtet, sich meist schwach färbte und deren verschieden mächtiges Plasma sich mit Methylenblau bald schwächer, bald stärker tingierte.

Es sind dies eben die Zellen, die schon unter den verschiedensten Namen beschrieben worden sind: Große Lymphocyten *(Fränkel)*, Markzellen *(Troje, H. F. Müller)*, Cellules médullaires *(Cornil)*, Lymphoidzellen *(Michaelis* und *Wolff)*, unreife Zellen *(Grawitz)*, Myelo-



blasten *(Nägeli)*. Wir nennen diese Zellen bei der Beschreibung des Blutbefundes, zusammenfassend, große mononukleare ungranulierte Zellen, wobei wohl klar ist, daß diese nichts mit den von *Ehrlich* aufgestellten großen mononuklearen Leukocyten zu tun haben. Ebenso sind sie nicht identisch mit den Zellen, die kürzlich *Sternberg* (in der Sitzung der Gesellschaft der Ärzte vom 31. Oktober 1902) in einem Falle von Lymphosarkom mit lymphämischen Blutbilde als charakteristisch für Lymphosarkomatose aufgestellt hat.

Viele der von uns beobachteten Zellen gleichen vollständig den in der Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. XLV, 1902, Tafel II und IV, abgebildeten [1]), so daß eine nochmalige Abbildung derselben uns überflüssig erschien.

22. Juli:

Hämoglobin nach *Fleischl* 38%.

R: 1,980.000
W: 11.000 R : W = 180 : 1, Färbeindex $\frac{38}{39}$

Neutrophile	6·6%	
Eosinophile	2·7%	
Kleine Lymphocyten	24·0%	90·7%.
Große mononukleare Zellen	66·7%	

26. Juli:

Neutrophile	4·0%	
Eosinophile	4·1%	
Kleine Lymphocyten	23·0%	91·9%.
Große mononukleare Zellen	68·9%	

31. Juli:

Fleischl 33%.

R: 1,360.000
W: 25.200 R : W = 54 : 1, Färbeindex $\frac{33}{27}$!

Neutrophile	3·7%	
Eosinophile	0·3%	
Kleine Lymphocyten	35·2%	96·0%.
Große mononukleare Zellen	60·8%	

Auf 830 kernlose kam ein kernhaltiges rotes. Sonst im allgemeinen derselbe Befund wie am 18. Juli. Unter den neutrophil granulierten Zellen einige Markzellen.

[1]) *Michaelis*, Über einen der Gruppe der leukämieartigen Erkrankungen zugehörigen Fall. — *Wolff*, Bedeutung der Lymphoidzellen bei der normalen Blutbildung.

9. August:

R: 736.000
W: 35.000 R : W = 21 : 1.

Neutrophile		5·7%
Eosinophile		
Kleine Lymphocyten	17·7%	94·3%.
Große mononukleare Zellen	76·6%	

Unter 800 weißen wurden 194 kernhaltige gezählt, ein Drittel davon waren von megaloblastischem Typus mit allen Zeichen von Kerndegeneration. Zahlreiche Normoblasten hatten abnorm großes, metachromatisch sich färbendes Plasma. Ziemlich viele sehr kleine kernhaltige mit kleinem, intensiv gefärbten Kern und sehr spärlichem Protoplasmasaum (Mikroblasten). Freie Kerne. Von den großen Lymphocyten sind einige von ganz enormer Größe (indifferente Lymphoidzellen, vgl. Abbildung bei *Grawitz,* Klinische Pathologie des Blutes, Tafel II, Fig. 4). Zirka 25% der roten Blutkörperchen sind megalocytisch. Zahlreiche zeigen feinere und gröbere Punktierung; mehr als die Hälfte der roten polychromatophil gefärbt. Einzelne haben sich im Eosin-Methylenblaupräparate so intensiv blau gefärbt, daß nur die vollständige Strukturlosigkeit sie vom Lymphocyten unterscheidet.

Auffallend ist das spärliche Vorkommen von Schatten und von Degenerationsformen der Leukocyten.

10. August:

R: 724.000
W: 32.800 R : W = 22 : 1.

Neutrophile		5·0%
Eosinophile		
Kleine Lymphocyten	19%	95·0%.
Große mononukleare Zellen	76%	

Sonst ungefähr derselbe Befund wie am Vortage.

In den während der Agonie am 12. August Vormittags angefertigten Präparaten zeigte sich eine enorme Vermehrung der weißen Blutkörperchen; das Verhältnis R : W ungefähr 5 : 1. Von den weißen waren zirka 8% neutrophil und eosinophil (letztere sehr spärlich) granuliert, während 92% auf die großen und kleinen Lymphocyten entfielen. Kernhaltige rote in etwas geringerer Anzahl als an den vorhergehenden Tagen.

Die folgende Tabelle faßt die Ergebnisse der Blutuntersuchungen übersichtlich zusammen.



Tabelle.

Datum	Hämoglobin *Fleischl*	Zahl der roten Blutkörperchen	Zahl der weißen Blutkörperchen	Verhältnis der weißen Blutkörperchen in Prozenten: Neutrophile	Eosinophile	Kleine Lymphocyten	Große mononukleare Zellen	Kernhaltige rote Blutkörperchen
18. Juli	—	2,100.000	10.500	4·0	5·7	44·4	45·9	Auf 4000 kernlose ein kernhaltiges
		R : W = 200 : 1				90·3		
22. Juli	38%, Färbeindex 38 39	1,980.000	11.000	6·6	2·7	24·0	66·7	—
		R : W = 180 : 1				90·7		
26. Juli	—	—	—	4·0	4·1	23·0	68·9	—
						91·9		
31. Juli	33%, Färbeindex 33 27	1,360.000	25.200	3·7	0·3	35·2	60·8	Auf 830 rote ein kernhaltiges
		R : W = 54 : 1				96·0		
9. August	—	736.000	35.000	5·7		17·7	76·6	Auf 87 rote ein kernhaltiges
		R : W = 21 : 1				94·3		
10. August	—	724.000	32.800	5·0		19·0	76·0	—
		R : W = 22 : 1				95·0		
12. August, agonal	—	R : W = 5 : 1		8·0		92		—

Hämatologisch ist dieser Fall folgendermaßen charakterisiert: Eine rasch fortschreitende Anämie führte innerhalb drei Wochen zu einer Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen von 2,100.000 bis auf 724.000. Das Verhältnis R : W änderte sich von 200 : 1 auf 21 : 1 und betrug agonal sogar 5 : 1; dabei war aber die Zahl der weißen Blutkörperchen nur bis auf 35.000 vermehrt, also die Änderung des Quotienten hauptsächlich auf das Sinken der Zahl der roten zurückzuführen. Wichtiger waren die morphologischen Veränderungen. Bei den weißen Blutkörperchen zeigte sich vom Anfang an eine Vermehrung der mononuklearen Elemente des Blutes bis zu 96%, und zwar betraf diese überwiegend die großen ungranulierten Formen, so daß deren Prozentgehalt bis auf 76·6 stieg. Dabei traten sehr große basophile ungranulierte Zellen, die man sonst nur im Knochenmark zu beobachten Gelegenheit hat, in beträchtlicher Anzahl auf. Unter den roten Blutkörperchen fiel die ganz enorme Anzahl von kernhaltigen auf; besonders eine so bedeutende Zahl von Megaloblasten dürfte noch nie beobachtet worden sein.

Bei der Beurteilung der Blutbefunde kann man, mit Heranziehung des klinischen Verlaufes und der Ergebnisse der histologischen Untersuchung, zu einer verschiedenen Auffassung des Falles gelangen. Es konnte sich entweder um eine progressive perniziöse Anämie handeln, deren lymphämisches Endstadium zu beobachten wir Gelegenheit hatten, oder es war eine akute Lymphämie mit besonders schwerer megaloblastischer Anämie. Nachdem durch die Obduktion Chlorom und Lymphosarkomatose ausgeschlossen war, blieb noch zu erwägen, ob es sich nicht in diesem Falle um ein ganz eigenartiges Krankheitsbild gehandelt hat, das in keines der bekannten Schemen der Leukämie paßte und am ehesten in Beziehung zu bringen war zu den von *Michaelis* und *Wolff* beschriebenen Fällen.

Der Ausgang von perniziöser Anämie in akute Lymphämie ist in der Literatur wiederholt beschrieben worden. Aber die älteren Angaben — vor Anwendung der *Ehrlich*schen Färbetechnik — sind kaum verwendbar, da man ja meist nicht entnehmen kann, ob es sich wirklich um eine echte Megaloblastenanämie gehandelt hat, und auch nicht ersehen kann, ob das Endstadium durch eine Leukämie oder nur infolge einer durch anderweitige Erkrankungen (Sepsis, Pneumonie, auch Agone) bedingten Leukocytose kompliziert war.

Diese Erwägungen verringern unter anderen den Wert folgender Fälle: *Grawitz* (Virchows Archiv. Bd. LXXVI) — *Litten* (Berliner klinische Wochenschrift. 1877) — *Gottlieb* (Wiener medizinische Blätter. 1886) — *Waldstein* (Virchows Archiv. Bd. XCI, 1883).

In letzter Zeit hat *Körmöczi*[1]) einen lymphämisch endenden Fall von *Biermer*scher Anämie beschrieben. Hier trat aber das lymphämische Blutbild erst einen Tag vor dem Tode auf, während der Blutbefund in unserem Falle durch die ganze Beobachtungszeit hindurch (mehr als drei Wochen) sowohl an akute Leukämie als an perniziöse Anämie gemahnte.[2]) Für die letztere Erkrankung sprach außer der Anamnese das Vorkommen von Megaloblasten, die Schwere der Anämie, der hohe Färbeindex und die Lymphocytose, dagegen aber die absolute Vermehrung der Leukocyten, die enorme Anzahl von kernhaltigen und das Auftreten von atypischen »Lymphocyten«.

Die zweite Möglichkeit war, an akute Lymphämie zu denken, die mit besonders schwerer Anämie verbunden war. Fälle dieser Art finden sich in der Literatur. Merkwürdigerweise ist das Verhalten der roten Blutkörperchen bei der akuten Leukämie im Vergleiche zu der reichhaltigen Literatur über die weißen sehr wenig studiert und wird auch in *Ehrlichs* Monographie mit wenigen Worten abgetan. Vor allem muß der Färbeindex auffallen. In den meisten Fällen von akuter Lymphämie ist er sehr hoch, oft sogar über 1. *Laache*[3]) hält den hohen Färbeindex geradezu für pathognomonisch für die essentielle Anämie und verwendet ihn als Unterscheidungsmerkmal zwischen dieser und den einfachen sekundären Anämien.

Ein ähnliches Verhalten des Färbeindex findet man merkwürdigerweise auch oft bei der akuten Lymphämie, wie einige Beispiele aus der Literatur zeigen mögen:

Eichhorst (Virchows Archiv. Bd. CXXX) . .	Hämoglobin	25% R : 1,000.000,	Färbeindex	$\frac{25}{20}$
T. Mc Crac (rf. Zentralblatt für innere Medizin. 1900)	»	35% R : 1,700.000,	»	$\frac{35}{34}$
Fussel, Jopson, Taylor (The Philadelphia medical Journal. 1899) .	»	32% R : 1,230.000,	»	$\frac{32}{25}$
Hirschlaff (Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. LXII) .	»	25% R : 960.000,	»	$\frac{25}{19}$

[1]) Deutsche medizinische Wochenschrift. 1899, Nr. 15, S. 238.

[2]) Vgl. *Leyden* und *Israel*, Berliner klinische Wochenschrift. 1900.

[3]) »Die Anämie.« Christiania 1883.

Brandenburg (Charité-Annalen. 1900) vorerst	Hämoglobin	75%	R: 3,500.000,	Färbeindex $\frac{75}{70}$
später . .	»	63%	R: 2,000.000,	» $\frac{63}{40}$
Pappenheim (Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XXXIX)	»	28%	R: 1,000.000,	» $\frac{28}{20}$
In unserem Falle vorerst	»	38%	R: 1,980.000,	» $\frac{38}{39}$
später . .	»	33%	R: 1,360.000,	» $\frac{33}{27}$

Für die perniziöse Anämie wird der hohe Färbeindex damit erklärt, daß das Knochenmark bei der verminderten Zahl der roten Blutkörperchen, die für das Sauerstoffbedürfnis des Organismus nicht ausreichen würden, große Erythrocyten mit überreichem Hämoglobingehalt aussendet.

Tatsächlich fanden wir in unserem Falle die bei der perniziösen Anämie gewöhnlich vorkommenden großen, ovalen, ungedellten Erythrocyten, die sich sehr intensiv färbten. Auch *Brandenburg, Pappenheim* und *Leyden* beobachteten solche in ihren Fällen.

Kernhaltige rote Blutkörperchen werden fast bei jedem Falle akuter Leukämie beschrieben; doch sind diese meist nur in spärlicher Anzahl vorhanden, und der Fall von *Fussel, Jopson* und *Taylor* [1]), wo auf 173 kernlose ein kernhaltiges kam, gehört entschieden zu den Ausnahmen. Meist sind es Normoblasten, die beschrieben werden, nur die oben citierten Autoren erwähnen das spärliche Auftreten von Megaloblasten. In unserem Falle aber wurden beide Typen der kernhaltigen in ganz exorbitanter Weise im strömenden Blute vermehrt gefunden (am 9. August betrug das Verhältnis 1:87), ein Umstand, der unserer Meinung nach gegen perniziöse Anämie sprach, bei welcher noch niemals eine so große Menge von Erythroblasten beobachtet wurde.

Große Mengen von Normo- und Megaloblasten im strömendem Blute sind bei den verschiedensten Krankheiten beschrieben worden. So beobachtete *Jaxein* [2]) eine Vermehrung derselben (ein kernhaltiges auf 302 kernlose) bei einem eigentümlichen Krankheitsbilde, das er Anaemia splenica pseudoleucaemica nannte. Noch bedeutender war

[1]) Cit. nach: *Ehrlich, Lazarus, Pinkus*, Nothnagels Pathologie und Therapie. Bd. VIII, S. 17.

[2]) Berliner klinische Wochenschrift. 1897.

das Verhältnis in einem Fall von protrahierter (17 Tage) Nitrobenzolvergiftung, über den *Ehlich* und *Lindenthal* [1]) berichten. Sonst sind nur noch die Fälle von metastatischer Carcinose und Sarkomatose des Knochenmarkes [2]) zu nennen, bei denen sich im Blute meist neben anderen Erscheinungen der Knochenmarksreizung — Leukocytose, Markzellen etc. — größere Mengen von Kernhaltigen beider Typen fanden. Das Blutbild erinnerte besonders in den Fällen von *Epstein* und *v. Leyden* ebensowohl an perniziöse Anämie als an Leukämie.

Die große Anzahl der Kernhaltigen in unserem Falle bringt diesen auch in Beziehung zu dem von *Jaksch* [3]) von dem Sammelnamen Pseudoleukämie abgegrenzten Krankheitsbilde der Anaemia pseudoleucaemica infantum, bei welcher neben der Leukocytose und dem Auftreten von Markzellen die zahlreichen Normo- und Megaloblasten das Charakteristische sind.[4, 5]) Doch sind die Blutbefunde des Kindesalters nur mit großer Vorsicht zu verwerten, da wir ja wissen, daß einerseits stärkere Anämien der Kinder von Kernhaltigen begleitet sind und anderseits die verschiedensten Erkrankungen oft starke Vermehrung der Leukocyten und bedeutende Lymphocytose verursachen.[6])

Für den Erwachsenen hält *Ehrlich* daran fest, daß das Auftreten von Megaloblasten und Megalocyten im Blute nur bedingt sei durch die infolge einer meist unbekannten Schädigung in veränderter Weise, nach embryonalem Typus erfolgenden Blutregeneration, und hält das megaloblastische Knochenmark einzig charakteristisch für perniziöse Anämie. Dem gegenüber stehen die Befunde von *Pappenheim* [7]), der Megaloblasten in jedem Marke findet. Auch hat sie der

---

[1]) Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XXX.

[2]) *Litten*, Berliner klinische Wochenschrift. 1877. — *Grawitz*, Virchows Archiv. Bd. LXXVI. — *Waldstein*, Virchows Archiv. Bd. XCI. — *Leyden-Israel*, Berliner klinische Wochenschrift. 1900. — *Epstein*, Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XXX.

[3]) Wiener klinische Wochenschrift. 1889.

[4]) *Ehrlich* hatte diese Krankheit mit dem Namen pseudoperniziöse Anämie der Kinder charakterisiert.

[5]) In diese Gruppe gehört wohl auch der von *Bloch* und *Hirschfeld* als akute Leukämie beschriebene Fall eines acht Monate alten Kindes, wo unter den reichlichen Kernhaltigen im Blute noch dreimal mehr Megaloblasten als Normoblasten vorhanden waren. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XXXIX.

[6]) Vgl. auch die Fälle von *Geißler* und *Japha*, Münchener medizinische Wochenschrift, 1900, und Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1900.

[7]) Virchows Archiv. Bd. CLX; vgl. auch *Pappenheim*, Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XXXIX.



eine von uns im Knochenmarke verschiedenster Krankheiten gesehen.[1]) Sehr interessant ist eine sonst wenig bekannte Beobachtung von *Löw.*[2]) In diesem Falle von traumatischer Anämie (Blutung bei Ulcus ventriculi) ging die Regeneration des Blutes nach dem megaloblastischen Typus vor sich, wobei eine Zeitlang sehr zahlreiche Kernhaltige im Blute vorhanden waren. Die Patientin genas vollständig und hatte lange Zeit später bei wiederholten Untersuchungen stets einen normalen Blutbefund.

In unserem Falle mußten wir daran denken, das gleichzeitige Vorkommen von zahlreichen Kernhaltigen in specie Megaloblasten und großen Lymphocyten zu erklären. In seiner Arbeit Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung (Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XXXIX) widmet *Pappenheim* dem Fall *Körmöczi* eine eingehende Besprechung. Es wären nach seiner Ansicht die Symptome und der Blutbefund der progressiven perniziösen Anämie als präleukämisches Stadium wohl denkbar. Man müßte nur annehmen, daß zu einer Zeit, wo das Blut noch keine morphologischen Veränderungen in Bezug auf die weißen Blutkörperchen zeigt, bereits multiple Lymphombildung — oder die der Lymphocytenüberschwemmung des Blutes vorangehende lymphadenoide Metaplasie — im Knochenmarke stattfinde, die in Analogie mit Markmetastasen maligner Tumoren eine schwere Störung des Regenerationsmodus der roten Blutkörperchen bedingt und bewirkt, daß Megaloblasten gebildet und ins Blut ausgeschwemmt werden. *Pappenheim* nimmt also die lymphämische Metaplasie als das Primäre an, die dann sekundär die megaloblastische Degeneration bewirken kann.[3]) *Strauß* und *Rohnstein*[4]) stellen sich das Verhältnis zwischen perniziöser Anämie und Lymphämie so vor, daß beide nur verschiedene Grade der Störung der Blutbildung sind, indem bei der Anaemia perniciosa die Reifung der Megaloblasten zu Normoblasten unterbleibt und bei der lymphatischen Leukämie sogar die Entwicklung der Lymphocyten zu Megaloblasten. Demgegenüber betont *Pappenheim*[5]) mit Recht, daß die perniziöse Anämie eine Metaplasie, die Lymphämie aber eine Hyperplasie als anatomisches Substrat hat. Immerhin bietet aber die Annahme, daß zwei klinisch und patho-

---

[1]) *Schur* und *L.*, Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XL. — Vgl. auch *Grawitz*, Klinische Pathologie des Blutes. 1902, S. 73.

[2]) Jahrbuch der Wiener Krankenanstalten. 1898. (Sehr gute Abbildung!)

[3]) Interessant ist die Ansicht *Hinterbergers*, der für eine gewisse Anzahl von Fällen die schwere Anämie in ätiologische Beziehung zur akuten Lymphämie bringen will (Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. XLVIII, S. 324).

[4]) Cit. nach *Pappenheim.*

[5]) Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XLVII.

logisch-anatomisch so differente Krankheiten einander bedingen und ineinander übergehen sollten, ziemliche Schwierigkeiten. Speziell für unseren Fall glauben wir eine einfachere Deutung geben zu können. Es fanden sich im Blute in ziemlicher Menge jene »großen Lymphocyten«, d. h. große einkernige ungranulierte Zellen, die besonders von *Michaelis* und *Wolff* studiert und als indifferente Lymphoidzellen bezeichnet worden sind; diese Autoren betrachten diese Zelle als Stammform aller anderen Zellen des Blutes und finden sie auch im roten Knochenmark und im embryonalen Blute.

Auch *Pappenheim*[1]) läßt von den »großen Lymphocyten« alle anderen Zellen abstammen; diese sind wohl identisch mit den von *Grawitz* als »unreife Zellen« bezeichneten Formen.

Man kann nun ebenso, wie man das Auftreten von Megaloblasten im Blute als Rückschlag in den embryonalen Typus der Blutbildung auffaßt, annehmen, daß das Vorkommen dieser großen einkernigen ungranulierten Zellen ein Stehenbleiben der Zellbildung auf einer früheren Entwicklungsstufe bedeute. Es ergibt sich dann leicht die Annahme, daß es ein und dasselbe schädliche, bisher unbekannte Agens ist, welches die zellbildende Funktion der Blutbildungsorgane derart hemmt, daß von beiden Typen unreife Formen — Megaloblasten und sogenannte »große Lymphocyten« — gebildet und ins Blut ausgeschwemmt werden.

Ob man aber trotz klinischer und hämatologischer Ähnlichkeit[2]) das Recht hat, derartige Fälle als akute Lymphämie anzusprechen, ist zweifelhaft, und wir haben deshalb, um nichts zu präjudizieren, unseren Fall als in die Gruppe der leukämieähnlichen Erkrankungen gehörig bezeichnet.

---

[1]) Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XLVII.

[2]) Vielleicht gehört mancher von den in der Literatur als akute Leukämie beschriebenen Fällen hierher, bei welchen sehr schwere Anämie, große Lymphocyten, geringe Beteiligung des lymphatischen Apparates beobachtet worden war.



(Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der k. k. Universität Innsbruck.)

Über Baktericidie und Agglutination im Normalblute.

Von

Professor Dr. M. Löwit

und

Dr. Karl Schwarz,

Assistenten am Institute.

(Mit 41 Tabellen im Texte.)

I. Baktericidie und Agglutination im Normalserum und im künstlichen Plasma.

A. Literaturübersicht und Fragestellung.

Die durch die Arbeiten *Buchners* und seiner Schüler begründete Anschauung von der Anwesenheit baktericider Substanzen (Alexine) im normalen Blutserum und im Blute selbst hat eine grundlegende Bedeutung erlangt; sie bildet ein wichtiges Fundament unserer heutigen Auffassung von Infektion und Immunität. Bildet doch die Wechselwirkung zwischen dem bereits im Normalserum vorhandenen Alexin, Addiment oder Komplement (Cytase), das von *Buchner*[1]) selbst als identisch mit der baktericiden Substanz des Normalserums angesprochen wurde, und dem erst im Immunserum hinzutretenden Immunkörper (Amboceptor, sensibilisierende Substanz, Kopula, Desmon, Immunisin, Fixateur) eine der Grundlagen unserer gegenwärtigen Anschauung über das Wesen der Immunität.

Nach *Buchners* gegenwärtig in Deutschland wohl ziemlich allgemein acceptierter Annahme handelt es sich bei dem Alexin um eine im Blutserum, im Blutplasma und auch im strömenden Blute gelöst enthaltene Substanz, doch ist in letzterer Zeit auch bereits von einer Vielheit der Alexine im Normalblute die Rede (*Ehrlich* und *Morgenroth*[2]), *Ehrlich* und *Sachs*[3]), *Wendelstadt*[4]), *v. Dungern*[5]); in

[1]) Münchener medizinische Wochenschrift. 1900, S. 277.

[2]) Berliner klinische Wochenschrift. 1899, S. 6, 481; 1900, Nr. 21 und 31; 1901, S. 251, 569, 598.

[3]) Berliner klinische Wochenschrift. 1902, Nr. 9, S. 181; Nr. 10, S. 216; Nr. 14, S. 297; Nr. 15, S. 335.

[4]) Zentralblatt für Bakteriologie. 1902, I. Originale. Bd. XXXI, S. 469.

[5]) Münchener medizinische Wochenschrift. 1900, Nr. 20 und 28.



Frankreich wird hingegen unter der Führung *Metschnikoffs* und seiner Schüler die Annahme vertreten, daß die baktericide Fähigkeit im strömenden Normalblute nicht präexistiere, in demselben jedoch leicht durch Leukocytenzerfall entstehen könne.

Die Existenz einer baktericiden Wirkung im extravasalen Blute (Serum, Plasma, defibriniertes Blut) ist nun dank den grundlegenden Arbeiten *Buchners* und der zahlreichen seither erfolgten Bestätigungen derselben zweifellos sichergestellt, fragt man aber, wie es sich in dieser Beziehung mit dem intravasalen Blute verhält, so wird die Antwort darauf nicht so bestimmt lauten können. Und doch wird man zugeben müssen, daß dieser letzteren Frage die größere Bedeutung zukommt, daß zum mindesten die Tatsache der baktericiden Wirkung im extravasalen Blute in einem wesentlich anderen Lichte erscheinen würde, falls sich herausstellen sollte, daß im strömenden Blute die Baktericidie nicht oder nur unter gewissen Umständen zur Geltung kommt.

Ein gedrängter Überblick über die Literatur dieser Frage, der aber auf Vollständigkeit keinen Anspruch erheben kann, zeigt nun, daß zwar die baktericide Wirkung auch für das strömende Blut als erwiesen angesehen wird, daß aber direkte Beweise für diese Annahme nicht vorliegen.

Die ersten diesen Gegenstand betreffenden Arbeiten von *Fodor*[1]) und *Wysokowicz*[2]) haben ja gerade das rasche Verschwinden der in die Blutbahn des lebenden Tieres injizierten Mikroorganismen zum Teile wenigstens im Sinne einer Abtötung derselben im intravasalen Blute zu deuten versucht. Doch hat bereits *Wysokowicz* das Steckenbleiben von Mikroorganismen im Kapillargebiete als Ursache des Verschwindens derselben aus dem Blute angesprochen, was allerdings von *Fodor*[3]) bekämpft wurde. Indessen ist doch heute die Deutung von *Wysokowicz* als zu Recht bestehend anerkannt, auch *Buchner*[4]) hat sich ihr angeschlossen, und die Methode der Injektion von Mikroorganismen in die Blutbahn lebender Tiere und ihr rasches Verschwinden in derselben zum Studium der mikrobiciden Eigenschaften des Blutes ist denn auch heute weniger im Gebrauche.

Die nächste diesen Gegenstand betreffende Arbeit von *Nuttall*[5]) beschäftigt sich nur mit der baktericiden Wirkung des extravasalen

[1]) Archiv für Hygiene. Bd. IV, S. 129.

[2]) Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. I, S. 1.

[3]) Deutsche medizinische Wochenschrift. 1887, Nr. 34.

[4]) Zentralblatt für Bakteriologie. 1889, Bd. V, S. 817.

[5]) Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. 1888, Bd. IV, S. 353.



defibrinierten Blutes und des Blutserum, dagegen hat *Nissen*[1]) zum ersten Male die baktericide Wirkung im Blutplasma festgestellt und hat auch die Bedeutung derartiger Untersuchungen für die baktericiden Verhältnisse im intravasalen Blute erkannt, da die Gegenwart der baktericiden Wirkung im Blutplasma das Zustandekommen dieser Wirkung jedenfalls unter »Ausschließung der Gerinnung« nahelege. Indessen war *Nissen* in der Deutung seiner Versuche doch äußerst vorsichtig. Denn trotzdem es ihm gelang, im Peptonplasma des Hundes mit voller Sicherheit Baktericidie nachzuweisen, trotzdem auch das körperchenfreie Plasma des gekühlten Pferdeblutes die gleiche, manchmal sogar eine stärkere vernichtende Kraft gegen Typhusbacillen erkennen ließ wie defibriniertes Pferdeblut, so folgert doch *Nissen* aus diesen Versuchen nur, »daß die Bakterienvernichtung nur als eine spaltende Eigenschaft des Plasma aufzufassen ist«.

Diese zweifellos ganz in Anlehnung an die Anschauungen *A. Schmidts* und seiner Schüler über den Blutgerinnungsprozeß gehaltene Ausdrucksweise nimmt an, daß die Vernichtung der Bakterien im Blute ebenso durch eine spaltende Eigenschaft des Blutplasma bedingt wird, wie die Blutgerinnung durch eine spaltende Kraft des Blutplasma auf die Leukocyten und die dadurch bedingte Fermentbildung veranlaßt wird. Da nun aber die fermentabspaltende Kraft des Blutplasma auf Grund der *Schmidt*'schen Untersuchungen über den Blutgerinnungsprozeß intravital, d. i. im strömenden Blute, nicht oder nur in sehr geringem, vielleicht nur bis zur Bildung eines an und für sich für die Gerinnung unwirksamen Profermentes führendem Grade vorhanden ist, so war durch die obige Ausdrucksweise *Nissens* darauf hingewiesen, daß möglicherweise auch die Bakterienvernichtung im Blute nur dann vorhanden ist, wenn die spaltenden Kräfte des Blutplasma wirksam sind, mithin vorwiegend im extravasalen Blute. Diese Möglichkeit wurde zwar von *Nissen* nicht direkt ausgesprochen, allein die obige, von *Nissen* gegebene Deutung seiner Versuchsergebnisse läßt wohl kaum eine andere Auffassung zu.

Es hat sich denn auch *Buchner*[2]) in ganz entschiedener Weise gegen diesen Teil der *Nissen*schen Resultate ausgesprochen, ohne dieselben aber richtig aufgefaßt oder gar widerlegt zu haben. *Buchner*[3]) meint, daß es sich bei der spaltenden Eigenschaft des Plasma um eine Wirkung der fibrinbildenden Substanzen (Fibrinogen) im Plasma

---

[1]) Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. 1889, Bd. VI, S. 487.

[2]) Zentralblatt für Bakteriologie etc. 1889, Bd. V, S. 817f; Bd. VI, S. 1f. Archiv für Hygiene. 1890, Bd. X, S. 84ff.

[3]) Archiv für Hygiene. 1890, Bd. X, S. 95.

handelt, was in dieser Form von *A. Schmidt* nicht angegeben worden war. Da nun aber *Buchner* die Bakterienabtötung im Blutserum, also in einer fibrinogenfreien Flüssigkeit, sicherstellen konnte, und da er sich auch außerdem davon überzeugte, »daß der fibrinogenen Substanz ein irgend wesentlicher Einfluß auf die bakterientötende Wirkung des Blutes und des Plasma nicht zuzuschreiben sei« [1]), so folgerte er, daß »die (bakterientötende) Wirkung ausschließlich oder wenigstens ganz vorwiegend im Serum liegt« und daß der Gehalt des Plasma an Serum in erster Linie für die bakterientötende Wirksamkeit verantwortlich zu machen ist. [2])

Weiterhin weist dann *Buchner* [3]) auch noch die Annahme zurück, daß das Fibrinferment an der baktericiden Wirkung des Blutserums beteiligt ist, in welchem es ja bekanntlich reichlich vorhanden ist, da er die baktericide Wirkung des Blutes durchaus nicht in Abhängigkeit von seinem Fibrinfermentgehalte fand und da auch ein für die Gerinnung wirksames Fibrinferment sich für Bakterien unwirksam erwies.

Buchner hält daher die extravasalen, mit Gerinnung einhergehenden Veränderungen des Blutes bei der Beurteilung seiner baktericiden Wirkung für minder bedeutungsvoll, und da er auch nach Ausschließung der Gerinnung im Peptonplasma [4]) des Hundes Bakterienvernichtung ganz ebenso wie im Blutserum nachweisen konnte, da er ferner auch (ebenso wie *Stern* [5]), allerdings in einem nicht einwandfreien Versuche [6]), intravasal im stagnierenden und teilweise geronnenen Blute einer doppelt unterbundenen Art. carotis beim Hunde und Kaninchen, und in gleichfalls wenig beweiskräftigen Versuchen mit Vollblut [7]) vom Kaninchen baktericide Wirkung fand, so hält er sich für berechtigt, die baktericide Wirkung des Serums, des extravasalen Blutes überhaupt, »nicht auf eine extravaskuläre Veränderung desselben, einen Absterbeprozeß zu beziehen«, sondern meint, »daß sie dem lebenden, im Körper circulierenden Blute anhaftet, während wir im Blute außerhalb des Körpers nur einen unter Umständen allerdings beträchtlichen Rest jener Wirkung vor uns haben«. [8])

---

[1]) Zentralblatt für Bakteriologie. 1889, Bd. VI, S. 6.
[2]) Archiv für Hygiene. Bd. X, S. 152.
[3]) Zentralblatt für Bakteriologie. 1889, Bd. VI, S. 8.
[4]) Archiv für Hygiene. Bd. X, S. 110.
[5]) Zeitschrift für klinische Medizin. 1891, Bd. XVIII, S. 65.
[6]) Archiv für Hygiene. Bd. X, S. 112.
[7]) Ebendaselbst. S. 109.
[8]) Zentralblatt für Bakteriologie. 1889, Bd. V, S. 819.

Tatsächlich hat denn auch die von *Buchner* vorgenommene Übertragung der am extravasalen Blute gewonnenen Resultate über den baktericiden Einfluß auf die Verhältnisse des strömenden, intravasalen Blutes eine große Verbreitung gefunden, und wir finden dementsprechend auch in vielen älteren und neueren Arbeiten über diesen Gegenstand, ohne daß in diesen besondere Untersuchungen am circulierenden oder intravasalen Blute vorliegen, die stillschweigende Voraussetzung gemacht, daß die Verhältnisse am intravasalen Blute sich ganz analog wie im extravasalen Blute verhalten, ja manchmal wird geradezu ausdrücklich von den »keimfeindlichen Stoffen (Alexin) des kreisenden Blutes« gesprochen, trotzdem es sich nur um Untersuchungen am extravasalen Blute (Serum, Plasma) handelt.[1])

Demgegenüber soll nun gleich ein kurzes erläuterndes Wort über die Bedeutung der eben angeführten *Buchner*schen Angaben beigefügt werden, welche ja die erste wesentliche Stütze für die Existenz baktericider Stoffe im normalen kreisenden Blute geworden sind. Andere Angaben werden im folgenden noch zu besprechen sein.

Die Versuche über die baktericide Fähigkeit des Blutplasma, das anfänglich hauptsächlich in der Form des Peptonplasma (*Nissen, Buchner*), ferner des Magnesiumsulfatplasma und des gekühlten Pferdeblutplasma ohne jeden Zusatz (*Nissen*) in Verwendung kam, hatten, nachdem einmal für die Entscheidung der Frage über die baktericide Wirkung des intravasalen Blutes die Methode der Bakterieninjektion in die Gefäße des lebenden Tieres (*v. Fodor*, *Wysokowicz*) sowie die Untersuchung am Vollblute wegen der diesen Methoden anhaftenden Fehlerquellen verlassen werden mußte, deshalb eine so große Bedeutung erlangt, weil man in dem mit Ausschluß der Blutgerinnung gewonnenen Plasma ein Blut (oder einen Blutbestandteil) vor sich zu haben glaubte, das dem intravasalen Plasma, also dem strömenden Blute, bezüglich seiner Wirkungen und seines Verhaltens gegen die Bakterien gleichwertig sei, weshalb denn auch der Nachweis der baktericiden Wirkung im Plasma als der Ausdruck einer intravitalen Funktion, d. i. als der Ausdruck dafür angesehen wurde, daß auch dem strömenden, kreisenden Blute eine baktericide Wirkung zukommt, zumal ja *Buchner*, wie bereits erwähnt wurde, den Nachweis geführt hatte, daß weder das Fibrinogen noch das Fibrinferment als solches an der baktericiden Wirkung beteiligt sind.

Nun hat ja bereits *Pettersson*[2]) in der angeführten Arbeit auf die abweichende Zusammensetzung von Blutserum und extravasalem

[1]) Vgl.: *A. Pettersson*, Archiv für Hygiene. 1902, Bd. XLIII, S. 82.
[2]) l. c., S. 50.



Blutplasma hingewiesen und betont, daß Verschiedenheiten in der baktericiden Wirkung der beiden Flüssigkeiten bestehen können. Die Herstellung eines extravasalen Plasma von der gleichen Zusammensetzung wie die des lebenden Blutes ist, wie *Pettersson*[1]) gleichfalls hervorhebt, bis jetzt nicht gelungen. Da es aber nach *Pettersson*[2]) möglich ist, auf künstlichem Wege ein Plasma zu gewinnen, das dem intravasalen Blute weit ähnlicher ist als das Serum, und da auch ein solches Plasma sehr deutliche bakteride Wirkungen besitzt, da er ferner in seinen Versuchen die keimfeindliche Wirkung des Plasma immer größer als die des Serums fand, so sieht *Pettersson* seine Beobachtungen als einen Beweis dafür an, daß auch das intravasale Blut baktericide Wirkungen besitzt, wenn er auch zugibt, »daß nach dem Entbluten im Rinder-, Hammel- und Katzenblute Alexin in genügend großer Menge von den Leukocyten abgegeben werden kann und daß dann die von den Blutkörperchen befreite Flüssigkeit, Plasma oder Serum, stärker keimfeindlich wirken muß als das normale Plasma«.[3])

Nun muß aber gegenüber allen diesen und analogen Angaben betreffend die baktericide Wirkung des Blutplasma in seinen verschiedenen Formen sofort die Frage aufgeworfen werden, wie es sich mit dem Fermentgehalte, und zwar zunächst mit dem Fibrinfermentgehalte derartiger Plasmen verhält? Denn wenn auch durch *Buchner* ermittelt wurde, daß das Fibrinferment als solches an der bakterientötenden Wirkung des Serum nicht beteiligt ist, so könnten doch im Plasma oder Serum, wenn es erst in demselben überhaupt zur Bildung des Fibrinfermentes kommt, neben diesem Fermente noch andere Abspaltungen zu stande kommen, welche zur Entstehung bakterienvernichtender (eventuell agglutinierender) Wirkungen Veranlassung geben könnten. Wir wissen nun heute, und wir werden im folgenden noch eingehender darauf zurückzukommen haben, daß die Ungerinnbarkeit der verschiedenen künstlichen Blutplasmen noch durchaus kein Beweis dafür ist, daß diese Plasmen wirklich fibrinfermentfrei sind, daß vielmehr trotz der Ungerinnbarkeit derselben Fibrinferment vorhanden sein kann, die Ungerinnbarkeit aber in anderen Verhältnissen ihren Grund hat.

Erweisen sich aber derartige künstliche ungerinnbare Plasmen wirklich als fibrinfermenthaltig, so ist, wie wir glauben, ein bedeutungsvoller Grund gegen die Gleichstellung des extravasalen mit dem

[1]) A. a. O., S. 52.

[2]) Ebendaselbst.

[3]) A. a. O., S. 81.



intravasalen normalen Plasma des circulierenden Blutes aufgedeckt, in welchem ja bekanntlich Fibrinfermentabspaltung in irgendwie beträchtlicherem Grade nicht stattfindet. Schon dieser Umstand allein würde es dann nicht gestatten, die beiden Plasmen als gleichwertig anzusehen, mithin die Wirkungen des extravasalen Plasma auf das intravasale einfach zu übertragen, zumal ja die Anwesenheit fermentartig wirkender Körper im extravasalen Plasma, speziell des Fibrinfermentes, wenn auch nicht mit Notwendigkeit, so doch mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit bezüglich ihrer Entstehung auf Absterbeerscheinungen zelliger Elemente hinweisen, welche im intravasalen Plasma kaum in Frage kommen, während sie im extravasalen Blute (Serum und Plasma) gewiß vorhanden sind. Damit wäre dann auf eine weitere Differenz zwischen extravasalem und intravasalem Plasma hingewiesen, welche bei der Beurteilung und Vergleichung ihrer Wirkungen in Betracht gezogen werden müßte.

Nun hat ja *Buchner*[1]) selbst sich dahin ausgesprochen, und diese Anschauung hat ja seither auch weitere Verbreitung gefunden [2]), daß die baktericide Fähigkeit des Blutserums durch die Wirkung proteolytischer Fermente bedingt wird, welche nach *Buchner* eben einen wichtigen Bestandteil des normalen Blutes bilden und als Abbauprodukte (desassimilierende Stoffe) der organischen Substanz aufgefaßt werden (Zellenenzym, Endoenzym). Doch wird von *Nolf*[3]) in analoger Weise wie von *v. Baumgarten*[4]) und seiner Schule die Fermentnatur der normalen Alexine nicht anerkannt.

Auch die Agglutination muß ebenso wie die Baktericidie als eine nahezu konstante Erscheinung des Normalserums, allerdings quantitativ in weit geringerem Grade als im Immunserum vorhanden, angesprochen werden. Das Wesen dieser Erscheinung ist nun trotz der zahlreichen daraufhin gerichteten Untersuchungen noch nicht geklärt, doch liegen manche Beziehungen derselben zu Gerinnugsvorgängen vor (*Nicolle*[5]), *Joos*[6]), *Winterberg*[7]), *Pick*[8]), *Eisenberg* und

---

[1]) Münchener medizinische Wochenschrift. 1899, Nr. 39, 40, 43; 1900, Nr. 9 und 35.

[2]) Vgl.: *Oppenheimer*, Die Fermente. Leipzig 1900, S. 125f.

[3]) Annales de l'Institut Pasteur. 1900, T. XIV, pag. 656 s.

[4]) Vgl.: später.

[5]) Annales de l'Institut Pasteur. 1898, T. XII, pag. 161.

[6]) Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. 1901, Bd. XXXVI, S. 422. — Zentralblatt für Bakteriologie. 1901, I, Bd. XXX, S. 853.

[7]) Zeitschrift für Hygiene etc. 1899, Bd. XXXII, S. 375.

[8]) *Hofmeisters* Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. 1901, Bd. I, S. 351, 393, 445.



Volk[1]) u. a. m.), und der die Gerinnung auslösende Körper, das sogenannte Agglutinin, wird von *Pfeiffer* und *Proskauer*[2]), *Bordet*[3]), *Nicolle*[4]) und *Duclaux*[5]) geradezu den coagulativen Fermenten zugezählt. Allerdings wird von *Pick*[6]) diese Anschauung nicht acceptiert, wenn auch Ähnlichkeiten mit fermentartigen Wirkungen bei der Agglutination zugegeben werden. Auch *Joos*[7]) hält die Fermentnatur des Agglutinins für unerwiesen und glaubt auf Grund seiner Versuche die Erscheinung der Agglutination mehr der Bildung der Doppelsalze anreihen zu dürfen.

Die im folgenden vorgenommene Nebeneinanderstellung der Wirkungen des Fibrinfermentes, der Baktericidie und Agglutination ist nicht in dem Sinne aufzufassen, als ob dadurch die Fermentnatur dieser beiden letzten Wirkungen als erwiesen anzusehen wäre. Diese Frage soll hier gar nicht berührt werden, und wenn im folgenden alle diese drei Wirkungen als fermentative bezeichnet werden, so geschieht das vorwiegend nur deshalb, weil doch immerhin einige Hinweise für die Auffassung der Baktericidie als einer proteolytischen Fermentwirkung sowie der Agglutination als einer coagulativen Fermentwirkung vorliegen. Ist doch auch die Frage, ob das Fibrinferment als ein echtes Ferment anzusprechen ist[8]), noch immer Gegenstand der Untersuchung.

Allgemein wird nun heute angenommen, daß das sogenannte Fibrinferment im normalen strömenden Blute nicht oder nur in so geringen Mengen vorhanden ist, daß die daselbst vorhandenen gerinnungshemmenden Faktoren seine Wirkung paralysieren. Das im Serum und im künstlichen Plasma nachweisbare Fibrinferment wird allgemein als ein extravaskuläres, beim Absterben der Zellen entstehendes Produkt angesprochen. Finden sich nun neben dem Fibrinferment im Serum und Plasma noch andere fermentartig wirkende Körper vor, so drängt sich der Gedanke auf, daß diese anderen fermentartig wirkenden Körper ebenso wie das eigentliche Fibrinferment möglicherweise erst extravaskulär entstehen, d. h. im strömenden intravaskulären Blute nicht präexistieren.

---

1) Zeitschrift für Hygiene etc. 1902, Bd. XL, S. 155.
2) Zentralblatt für Bakteriologie etc. 1896, I, Bd. XIX, S. 191.
3) Annales de l'Institut Pasteur. 1899, T. XIII, pag. 225.
4) Grundzüge der allgemeinen Mikrobiologie. Berlin 1901, S. 250.
5) Traité de Microbiol. T. II, pag. 704.
6) *Hofmeisters* Beiträge etc. 1902, Bd. I, S. 445f.
7) Zeitschrift für Hygiene etc. 1902, Bd. XL, S. 203.
8) Vgl.: *E. Fuld*, Über das Zeitgesetz des Fibrinfermentes. Hofmeisters Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. 1902, Bd. II, S. 514.



Das wäre nun allerdings bloß ein Analogieschluß, dem an und für sich eine größere Bedeutung nicht beigelegt werden könnte; denn es wäre ja immerhin möglich, daß das Fibrinferment zwar erst extravaskulär entstünde, während die anderen fermentartig wirkenden Körper (Alexin und Agglutinin) deshalb doch intravaskulär bereits vorhanden sein könnten. Nachdem nun aber die Präexistenz dieser Körper (Alexine, Agglutinin) im strömenden Blute direkt mit Sicherheit noch nicht erwiesen erscheint, anderseits aber zweifellos feststeht, daß ein anderer fermentartig wirkender Körper (Fibrinferment) erst extravaskulär gebildet wird, so wird man dem eben erwähnten Analogieschluß doch eine gewisse Beachtung zuzuwenden haben, zumal die ganze Frage, so gestellt, doch einer experimentellen Prüfung teilweise wenigstens zugänglich erscheint.

Diese Prüfung müßte sich vornehmlich mit den verschiedenen Formen der künstlich darstellbaren Blutplasmen beschäftigen, in welchen die Blutgerinnung ausgeschlossen erscheint, und feststellen, ob die verschiedenen künstlichen Blutplasmen wirklich fermentfrei oder ob sie fibrinfermenthaltig sind. Ließe sich in solchen Plasmen die Abwesenheit der Fibrinfermentwirkung bei gleichzeitiger Anwesenheit der anderen fermentartigen Wirkungen (Alexine, Agglutinin) nachweisen, so könnte daraus immerhin ein gewisser Anhaltspunkt für die Präexistenz dieser beiden letzteren Wirkungen im strömenden Blute erschlossen werden, obzwar ja auch in einem solchen Falle mit dem Umstande gerechnet werden müßte, daß infolge der eigenartigen Beschaffenheit des künstlichen Plasma zwar extravaskulär keine Fibrinfermentbildung, immerhin aber doch eine Entwicklung der beiden anderen fermentartigen Körper zu stande kommen könnte.

Würde sich aber herausstellen, daß in den künstlichen Blutplasmen Fibrinferment vorhanden ist, trotzdem in ihnen keine Gerinnung zu stande kommt, so würde der gleichzeitige Nachweis der anderen fermentartigen Wirkungen (Alexin und Agglutinin) in solchen Plasmen für die Präexistenz dieser letzteren im strömenden Blute nicht so ohne Weiteres verwertet werden können, da doch immerhin daran gedacht werden müsse, daß, wenn schon in einem solchen künstlichen Plasma extravasal die Bildung des Fibrinfermentes vor sich geht, daneben auch die Bildung anderer fermentartiger Körper extravasal stattfinden könnte. Als den wesentlichen leitenden Gesichtspunkt für die folgenden Untersuchungen müssen wir mithin auf Grundlage unserer gegenwärtigen physiologischen Kenntnisse daran festhalten, daß ein künstliches Blutplasma, das im allgemeinen, und im besonderen mit Bezug auf sein Verhalten gegen



Mikroben mit dem strömenden intravaskulären Blutplasma gleichgestellt werden soll, sich so wie dieses als frei von Fibrinferment erweisen muß.

Diese soeben hier entwickelten Verhältnisse finden in den hierher gehörigen älteren und neueren Arbeiten nur geringe oder gar keine Beachtung. Es sollen hier zunächst jene Arbeiten unberücksichtigt bleiben, welche aus den Veränderungen der Serumalexine nach vorausgegangener Impfung der Tiere mit den betreffenden (lebenden oder abgetöteten) Infektionserregern oder nach der Einführung solcher in das Blut in größerer Menge, eventuell in die Gewebe selbst, einen Rückschluß auf die Präexistenz der Alexine im normalen Blute ziehen zu können glauben.[1]) Von den älteren Arbeiten sei hier noch auf jene von *Székely* und *Szana*[2]) hingewiesen, welche geradezu erklären, daß es bis dahin keine direkte experimentelle Methode gibt, »durch die es möglich wäre, das Existieren oder Nichtexistieren einer mikrobiciden Kraft im lebenden oder zirkulierenden Blute zu demonstrieren«; ferner auf die Arbeiten von *Lubarsch*[3]), der die baktericide Wirkung des extravaskulären Blutes für größer oder kleiner hält als jene des intravaskulären, woraus gefolgert wird, daß die in vitro vorhandenen baktericiden Eigenschaften niemals einen Maßstab für die im Körper bestehende Wirkung der Alexine abgeben können. Diese und einige andere hierher gehörige Arbeiten haben übrigens durch die bekannten Beobachtungen *Buchners*[4]) über das geänderte Verhalten der in Wattebäuschchen eingeschlossenen Mikroorganismen gegen die Alexinwirkung einen nicht unbeträchtlichen Teil ihrer Beweiskraft verloren.

In den neueren Arbeiten, die sich mit den baktericiden Verhältnissen des Blutes beschäftigen, wird die Frage, ob derartige Wirkungen auch dem intravasalen (strömenden) Blute zukommen, meist gar nicht

[1]) Solche Arbeiten aus der letzteren Zeit sind u. a.: *O. Bail*, Die Beeinflussung der Serumalexine durch Bakterien. Habilitationsschrift. München 1899. Mit guter Zusammenstellung der Literatur. *Salimbeni*, Annales de l'Institut Pasteur. 1897, T. XI, pag. 277. *Conradi*, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. 1900, Bd. XXXIV, S. 185. *Ostrianine*, Annales de l'Institut Pasteur. 1901, T. XV, pag. 266. *Wilde*, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. 1901, Bd. XXXVII, S. 476, u. a. m.

[2]) Zentralblatt für Bakteriologie etc. 1892, Bd. XII, S. 61.

[3]) Zentralblatt für Bakteriologie etc. 1889, Bd. VI, S. 481; Zeitschrift für klinische Medizin. 1890, Bd. XVIII, 1891, Bd. XIX. Die anderen Arbeiten von *Lubarsch* und seines Schülers *Rosatzin* (1899) sind mir nur aus Referaten bekannt; vgl. Zentralblatt für Bakteriologie etc. 1899, I, Bd. XXV, S. 268.

[4]) Referat über den Londoner Kongreß. Zentralblatt für Bakteriologie. etc. 1891, Bd. X, S. 710; ferner ebendaselbst, S. 727.



mehr berührt; dieselbe wird, auf indirekte Beweisführungen gestützt, im großen und ganzen als im positivem Sinne gelöst betrachtet. So sieht beispielsweise auch *London*[1]) in seiner eingehenden Zusammenstellung über die Cytolysine das Alexin als eine zu den »physiologischen Vorräten« des normalen Organismus gehörige Substanz an.[2]) Dagegen beschäftigen sich diese neueren Untersuchungen weit mehr mit den Beziehungen der baktericiden Substanzen zu den Leukocyten. *Hahn*[3]) und früher bereits *van der Velde*[4]) erklären die Alexine geradezu als Sekretionsprodukte der Leukocyten, nicht aber als Absterbeprodukte derselben. Wäre diese Annahme tatsächlich erwiesen, so würde damit allerdings die Auffassung, daß die Baktericidie des Serums als eine von einer vitalen Funktion der Leukocyten bedingte Erscheinung aufzufassen ist, eine wesentliche Stütze erfahren haben, womit dann auch die Baktericidie im strömenden (intravasalen) Blute in hohem Grade wahrscheinlich gemacht wäre. Indessen dürfte der Beweis dafür, daß die Alexine tatsächlich Sekretionsprodukte der lebenden Leukocyten darstellen, noch als ausstehend zu bezeichnen sein, was ja auch von *Schattenfroh*[5]) hervorgehoben wird, der im übrigen gleichfalls die Beziehungen zwischen den Leukocyten und den Alexinen weiter verfolgt, was auch von *Bail*[6]) mit anderen Methoden durchgeführt wird. *Schattenfroh*[7]) führt den Nachweis, daß die von ihm näher studierten baktericiden Leukocytenstoffe identisch mit *Buchners* Alexinen sind, und glaubt, daß diese Leukocytenstoffe beim Absterben der Zellen in die Blutflüssigkeit übergehen. Da nun auch intravital, physiologisch, auf Grund unserer gegenwärtigen Anschauungen ein ständiger Zerfall von Leukocyten im Blute vor sich geht, so hält *Schattenfroh* die Annahme für erwiesen, daß auch im strömenden Blute baktericide Leukocytenstoffe (Alexine) bereits vorhanden sind. Acceptiert man nun auch den intravitalen Zerfall der Leukocyten im strömenden Blute, wofür ja in den Untersuchungen *A. Schmidts* und seiner Schüler

[1]) Zentralblatt für Bakteriologie etc. Originale. 1902, Bd. XXXVII, S. 48f. und 147f. Archives des Sciences Biologiques. 1897, 1898, T. V et VI.

[2]) *Walker* (Zentralblatt für Bakteriologie, I. Orig. 1903, Bd. XXXIII, S. 297 f.) betont indessen vor kurzem ganz ausdrücklich, daß die Komplementwirkung im Normal- und Immunserum ein deutliches Ansteigen zu verschiedenen Zeiten nach der extravasalen Serumbildung erkennen läßt, was mehr auf eine extrasale Entstehung als auf eine Präexistenz des Complementes im Blute hinweist. (Zusatz bei der Korrektur.)

[3]) Archiv für Hygiene. Bd. XXII und XXVIII, S. 312.

[4]) Zentralblatt für Bakteriologie etc. 1898, I, Bd. XXIII, S. 692.

[5]) Archiv für Hygiene. 1897, Bd. XXXI, S. 73; ferner Archiv für Hygiene. 1899, Bd. XXX, S. 135.

[6]) Berliner klinische Wochenschrift 1897, Nr. 41; Archiv für Hygiene. Bd. XXX.

[7]) A. a. O., S. 70f.



sowie auch anderer Autoren eine ganze Reihe von Anhaltspunkten vorliegt, so wird man doch immer berücksichtigen müssen, daß derselbe, worauf ja schon die Beobachtungen bezüglich des Fibrinfermentgehaltes des strömenden Blutes hinweisen, hier nur in sehr beschränktem Grade statthaben dürfte, der Hauptanteil der durch Leukocytenzerfall bedingten baktericiden Serumwirkung daher doch wohl extravasalen Ursprunges ist. Außerdem wird noch weiterhin zu berücksichtigen sein, daß der extravasale und intravasale Leukocytenzerfall möglicherweise doch zu differenten Wirkungen im Blute führen könnte, zumal die Untersuchungen von *G. Klemperer*[1]) tatsächlich auf differente fermentative Wirkungen des extravasalen und des intravitalen menschlichen Blutes hinweisen, welche *Klemperer* geradezu zu dem Schlusse führen, daß der Nachweis von Fermentwirkungen eines überlebenden Gewebes noch nicht den Schluß auf qualitativ und quantitativ gleiche Fermentwirkungen im lebenden Gewebe zuläßt.[2]) Mit der Annahme eines intravitalen Leukocytenzerfalles im strömenden Blute erscheint mithin die Annahme baktericider Leukocytenstoffe (Alexine) im strömenden Blute noch nicht erwiesen, ganz abgesehen davon, daß die Identität der baktericiden Serum- und Leukocytenstoffe noch durchaus nicht sichersteht.

Die früher erwähnten Arbeiten *Hahns* sind für die hier verfolgten Fragen noch deshalb von Interesse, weil er ein bis dahin für diese Zwecke noch nicht verwendetes, ungerinnbar gemachtes Blut und Plasma, Histonblut und Histonplasma[3]), zum ersten Male auf bakterienvernichtende Eigenschaften geprüft und dieselben ebenso wie Normalserum wirksam fand. Angaben über den Fibrinfermentgehalt des Histonblutes und Histonplasmas liegen bei *Hahn* nicht vor. *Lilienfeld*[4]), der Entdecker des Histons und seiner die Gerinnung hemmenden Eigenschaft, steht dieser Frage gegenüber auf einem anderen Standpunkte, da er das Fibrinferment nicht als Gerinnungsursache, sondern als Gerinnungsprodukt anspricht. Da jedoch *Hahn*[5]) selbst anführt, daß Histonblut bei Körpertemperatur (Brutschrank)

---

[1]) Über einige Fermentwirkungen des menschlichen Blutes. Festschrift für *E. v. Leyden*. Berlin 1902, Bd. II, S. 193.

[2]) Auch *Hahn* (Berliner klinische Wochenschrift. 1897, Nr. 23) weist auf gewisse Analogien in der Wirkungsweise des extra- und intravasalen Blutes hin, hebt aber auch diesbezügliche Differenzen hervor.

[3]) Archiv für Hygiene. Bd. XXII, Separatabdruck, S. 36 f.

[4]) Zeitschrift für physiologische Chemie. 1894, Bd. XX, S. 89.

[5]) A a. O., S. 38.

gelegentlich auch spontan gerinnt, so dürfte damit wohl ein indirekter Hinweis auf den Fermentgehalt desselben gegeben sein. [1])

Hahn selbst bestätigt den Befund von *Lilienfeld,* daß im Histonblute nach der Entnahme Leukocyten mit amöboider Bewegung vorhanden sind, die nach 24 Stunden mit Sicherheit nicht mehr beobachtet werden konnte, und verwendet diesen Befund als Stütze seiner Annahme, daß die Abgabe der Alexine an das Blut als eine vitale Funktion der Leukocyten, als ein Sekretionsprozeß derselben anzusehen ist. Aber auch diesen Befunden gegenüber braucht wohl nur darauf hingewiesen zu werden, daß, wenn auch im Histonblute Leukocyten mit amöboider Bewegung einige Zeit lang vorhanden sind, damit doch nicht ausgeschlossen ist, daß nicht trotzdem Absterbeerscheinungen an den Leukocyten des extravasalen Histonblutes vor sich gehen, die zur extravasalen Quelle verschiedener fermentartiger Wirkungen geworden sein können. Es kann mithin auch der Nachweis baktericider Eigenschaften am Histonblute und Histonplasma nicht als ein direkter Beweis, ja kaum als ein direkter Hinweis dafür angesehen werden, daß auch im strömenden Blute, d. i. im natürlichen Plasma, Alexine bereits vorhanden sind. In einer späteren Arbeit [2]) hielt denn auch *Hahn* die Frage, ob die Alexine als Sekretionsprodukt der Leukocyten aufzufassen sind, durch seine Untersuchungen am Histonblute für noch nicht völlig abgeschlossen.

Ebensowenig erscheint durch die Beobachtungen von *Laschtschenko* [2]) und von *Trommsdorff* [3]) ein direkter Beweis für die Präexistenz der gelösten Alexine im strömenden Blute erbracht zu sein. Es ist nach diesen wie auch nach den Angaben von *Hahn, Schattenfroh* u. a. nicht zu bezweifeln, daß extravaskuläre, und zwar speziell nur die unter gewissen Bedingungen überlebenden Leukocyten an das Blutserum und andere Flüssigkeiten baktericide Schutzstoffe (Alexine) abzugeben vermögen, allein, auch die Befunde von *Laschtschenko* und *Trommsdorf* lassen die Frage zu, ob man berechtigt ist, die gefundenen Versuchsergebnisse, bei welchen die extravaskulären Leukocyten doch einer gewiß für dieselben nicht gleichgültigen Behandlung unterzogen werden, wobei sie allerdings teilweise im überlebenden Zustande erhalten bleiben, als einen Beweis dafür anzusehen, daß auch im strömenden Blute Alexine von den Leukocyten an das Plasma abgegeben werden, mithin im gelösten Zustande in demselben vorhanden

[1]) Vgl. die folgenden Angaben über den Fibrinfermentgehalt der verschiedenen künstlichen Plasmen.

[2]) Berliner klinische Wochenschrift. 1896, S. 864.

[3]) Münchener medizinische Wochenschrift. 1899, Nr. 15.

[4]) Archiv für Hygiene. 1901, Bd. XL, S. 382.



sind. Es geht auch aus den Untersuchungen von *Moxter*[1]) hervor, daß extravaskuläre Leukocyten nur unter gewissen Verhältnissen zur Entstehung baktericider Substanzen Veranlassung geben, während gewisse Methoden der Leukocytenextraktion in dieser Beziehung gar nicht oder nur sehr schwach wirksam befunden wurden. *Moxter* neigt auf Grund seiner Beobachtungen zu der Annahme, daß die Beteiligung der Leukocyten an der Alexinbildung nur eine geringgradige, gewiß aber keine ausschließliche ist.

Die Arbeiten über die baktericide Wirkung des Blutes aus der Schule *v. Baumgartens* (*Walz*[2]), *Finkh*[3]) u. a.) sehen die baktericide Wirkung des Blutserums nicht als eine Alexinwirkung im Sinne *Buchners*, sondern als den Ausdruck osmotischer Verhältnisse an. Die Frage der Präexistenz dieser Wirkung im strömenden Blute war infolge dieser Auffassung für die genannten Autoren von geringerer Bedeutung.

Auf die jüngste diesen Gegenstand betreffende Arbeit von *Pettersson* wurde oben bereits hingewiesen. *Pettersson* hat die baktericide Wirkung vornehmlich am Oxalatplasma und am Citratplasma (Kal. citricum) verschiedener Tiere verfolgt und dieselbe mit jener der zugehörigen Sera verglichen. In einem Versuche wurde auch mit Plasma aus gekühltem Pferdeblute (ohne jeglichen Zusatz) gearbeitet, das jedoch im Brutschranke gerann; das Serum aus diesem Plasma wirkte gleichfalls baktericid. Es wurde oben bereits darauf hingewiesen, daß *Pettersson* seine Befunde über die Baktericidie in künstlichen Plasmen auf die Verhältnisse des Normalblutes (strömendes Blut) überträgt. Angaben über den Fibrinfermentgehalt der verwendeten Plasmen liegen jedoch bei *Pettersson* nicht vor.

Die hierher gehörigen Arbeiten französischer Autoren sollen gemeinsam besprochen werden, da die hier zu Tage tretende Anschauung über die Baktericidie des Blutes unter dem großen Einfluß der *Metschnikoff*schen Phagocytenlehre sich von der durch *Buchner* vertretenen und in Deutschland zur herrschenden gewordenen Auffassung in vielen Punkten sehr wesentlich unterscheidet.

Metschnikoff[4]) hat schon bald nach dem Erscheinen der ersten Arbeiten von *Nissen*, *Buchner* u. a. seine Bedenken gegen die humorale Auffassung der Baktericidie im Blute und in anderen

[1]) Deutsche medizinische Wochenschrift. 1899, Nr. 42.

[2]) Über die sogenannte baktericide Eigenschaft des Blutserums etc. Habilitationsschrift. Braunschweig 1899.

[3]) Aufhebung der sogenannten baktericiden Wirkung des Blutserums durch Zusatz von Nährstoffen. Inaugural-Dissertation. Tübingen 1902.

[4]) Annales de l'Institut Pasteur. 1889, pag. 664, 670.



Körpersäften geltend gemacht und seine Anschauung über die intracelluläre Vernichtung der Mikroorganismen im Tierkörper auch auf die Abtötung der Mikroben in Körperflüssigkeiten ausgedehnt[1]), indem er die in solchen Flüssigkeiten enthaltenen baktericiden Schutzstoffe als Zellenderivate, speziell als Abkömmlinge der leukocytären Phagocyten erklärte, welche beim extravasalen Absterben und Zugrundegehen dieser Zellen in die umgebende Flüssigkeit übertreten. In dieser Beziehung hat sich allerdings eine Annäherung zwischen den ursprünglich rein humoralen Anschauungen *Buchners* und den anfänglich rein cellulären Anschauungen *Metschnikoffs* vollzogen, die sowohl bei *Buchner*[2]) zum Ausdrucke kommt, wenn er den Leukocyten durch die Sekretion gelöster Stoffe eine wichtige Funktion bei den natürlichen Abwehrvorkehrungen des Organismus zuerkennt, als auch, allerdings in einem geringeren Grade, bei *Metschnikoff*[3]), wenn er das Hauptmoment der phagocytären Reaktion jetzt in einem chemischen Prozesse erblickt, indem die Phagocyten mikrobicide Stoffe (Alexine) besitzen oder sie erst nach dem Auffressen der Mikroben bilden, während er früher[4]) das Wesen der Phagocytose in der Vernichtung der aufgenommenen Mikroben durch intracelluläre Verdauung sah. Allerdings besteht aber noch immer zwischen den Anschauungen *Buchners* und seiner Anhänger und jenen *Metschnikoffs* ein scharfer Gegensatz, indem die ersteren die Alexine als Sekretionsprodukte der Leukocyten oder als intravitale (eventuell auch extravasale) Absterbeprodukte derselben, mithin als gelöste (präformierte) Bestandteile des intravasalen normalen Blutes ansehen, während *Metschnikoffs* Anschauung dahin geht, daß diese baktericiden Schutzstoffe nur in den zelligen Elementen, speziell in den Leukocyten des Blutes vorhanden sind, das Blutplasma unter normalen Verhältnissen dieselben nicht enthält, daß aber diese Stoffe sofort in das Blutplasma übertreten, sobald das Blut in abnorme Bedingungen gebracht wird, mit anderen Worten, sobald ein Zerfall, ein Absterben der Leukocyten im Blute, eventuell in Transsudaten und serösen Flüssigkeiten erfolgt.

Diese Anschauung *Metschnikoffs* hat unter den französischen Autoren zahlreiche Vertreter gefunden. Hier sind vor allem die Arbeiten von *Denys* und seinen Schülern zu erwähnen. In der ersten der-

[1]) Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris 1902, pag. 209 s. — *Lubarsch* und *Ostertag*, Ergebnisse der allgemeinen Ätiologie. Wiesbaden 1896, S. 304 f. — Weyls Handbuch der Hygiene. Jena 1900, Bd. IX, S. 10 ff.

[2]) Münchener medizinische Wochenschrift. 1894, Nr. 38.

[3]) Weyls Handbuch der Hygiene. S. 19.

[4]) Vgl. noch: Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. pag. 147 s.



selben gelangt *Bastin*[1]) in Versuchen, in denen die baktericide Fähigkeit des Blutes bei Tieren nach vorausgegangener Infektion derselben geprüft wird, zu Ergebnissen, welche sich in voller Übereinstimmung mit *Buchners* humoralen Anschauungen über die Präexistenz der gelösten Alexine im Blute befinden. Auf dem gleichen Standpunkte steht auch noch die folgende Arbeit von *Denys* und *Kaisin*[2]). Dagegen werden bereits in der Arbeit von *Havet*[3]), von *Denys* und *Havet*[4]), *Denys* und *Leclef*[5]) Beweise für die Abstammung der baktericiden Schutzstoffe des Blutes von den Leukocyten beigebracht und *Denys* und *Havet*[6]) sprechen bereits, wie später *Hahn*, von einer Art Absonderung dieser Stoffe durch die Leukocyten. »Im übrigen nähern sich«, wie *Hahn*[7]) bemerkt, »*Denys* und *Havet* in ihren Anschauungen der Phagocytosetheorie mehr, als das nach der Publikation von *Denys* und *Kaisin* vorauszusehen war.« Es muß aber zu diesen Arbeiten der belgischen Forscher sowie zu der bereits früher angeführten Mitteilung von *van der Velde*[8]) bemerkt werden, daß die von ihnen vorgenommenen Untersuchungen zwar die Bedingungen zu ermitteln versuchen, unter denen die Leukocyten im überlebenden Zustande ihre baktericiden Stoffe an das Serum abgeben, daß aber auch in diesen Arbeiten die Berechtigung einer direkten Übertragung der gewonnenen Resultate auf die Verhältnisse des strömenden (intravasalen) Blutes nicht erwiesen erscheint.

Weitere Stützen für die *Metschnikoff*sche Anschauung über die Baktericidie des Normalserum bringt ferner *Bordet*[9]) bei, indem er den Nachweis führt, daß die bakterientötende Eigenschaft der Körperflüssigkeiten in Abhängigkeit steht von dem Reichtum derselben an Leukocyten. Leukocytenreiches Blut und leukocytenreiche Transsudate geben, wie auch *Hahn*[10]), *Schattenfroh* u. a. gefunden haben, ein stärker wirksames Serum, während leukocytenarmes Blut, eventuell zellenfreie Transsudate nur eine geringe Baktericidie erkennen lassen. In analoger Weise, aber mittels einer differenten

[1]) La Cellule. 1892, T. VIII, pag. 383.
[2]) La Cellule. 1893, T. IX.
[3]) Ebendaselbst. 1894, T. X, pag. 221.
[4]) Ebendaselbst. 1894, T. X, pag. 1.
[5]) La Cellule. 1895, T. XI, fasc. 1.
[6]) l. c., pag. 33.
[7]) Archiv für Hygiene. 1895, Bd. XXII, Separatabdruck, S. 8.
[8]) A. a. O.
[9]) Annales de l'Institut Pasteur. 1895, T. IX, Nr. 6, und: Ebendaselbst. 1896, T. X, Nr. 4.
[10]) Archiv für Hygiene. Bd. XXVIII, S. 312.

Methode hatte auch der eine von uns (*Löwit*[1]) gezeigt, daß künstlich leukocytenarm gemachtes Blut beim Kaninchen ein Serum mit fehlender oder nur sehr geringgradiger Baktericidie liefern kann. *Bordet* steht bezüglich der Herkunft der Alexine von den Leukocyten sowie bezüglich ihrer Abwesenheit im strömenden Blute völlig auf dem Boden der *Metschnikoff*schen Anschauungen, ohne indessen neue Beweise für das Fehlen derselben im normalen Blutplasma zu erbringen.

In sehr eingehender Weise beschäftigt sich *Gengou*[2]) mit der Frage der Herkunft der Alexine und ihrer An- oder Abwesenheit im gelösten Zustande innerhalb des normalen Blutplasma. Nachdem *Gengou* auf Grund seiner Versuche in Übereinstimmung mit *Metschnikoff* nur die polynukleären Leukocyten innerhalb des Blutes und der Transsudate als die eigentlichen Quellen der Alexine anspricht, untersucht er weiterhin das Verhalten der Baktericidie in einzelnen verschiedenartig hergestellten Plasmen aus dem normalen Blute. Das Oxalat- und Magnesiumsulfatplasma hält *Gengou* für den verfolgten Zweck für unbrauchbar, weil der entsprechende Oxalat- und Magnesiumsulfatzusatz[3]) zum aktiven Serum einen Teil der Baktericide vernichtet, und weil nach der Angabe von *Gengou* beide Salze eine Zerstörung der Leukocyten im Blute veranlassen, weshalb der Nachweis der Baktericidie in den beiden Plasmen nicht als ein Ausdruck dafür angesehen werden kann, daß diese auch im Normalplasma des strömenden Blutes bereits vorhanden war.

Dagegen hat *Gengou* durch intensive Kühlung von Kaninchen- und Hundeblut und energische Zentrifugierung des gekühlten Blutes ein wenigstens eine Zeit lang nicht gerinnendes Plasma erhalten, das Baktericidie gegen Milzbrand und Cholera vermissen ließ. Da aber derartige Plasmen bei höherer Temperatur sehr leicht gerinnen, so sind sie wohl auch für die hier in Betracht kommende Frage nicht recht verwendbar. Hat nun auch *Gengou* über den Fibrinfermentgehalt dieser Plasmen keine nähere Angabe mitgeteilt, so geht doch jedenfalls aus der Beobachtung, daß sie im Thermostaten rasch gerinnen, hervor, was auch von *Gengou* angeführt wird, daß diese Plasmen sicher reich an Fibrinferment waren.

Außerdem hat *Gengou* noch die von *Freund*[4]) angegebene Methode der Plasmagewinnung durch Auffangen des Blutes in paraf-

[1]) Zieglers Beiträge etc. 1897, Bd. XXII, S. 172.

[2]) Annales de l'Institut Pasteur. 1901, T. XV, pag. 68 und 232.

[3]) Für die schwefelsaure Magnesia hatte *Nissen* (a. a. O., S. 501) bereits eine analoge Angabe gemacht.

[4]) Jahrbuch der k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien. 1886, und: Bericht der 66. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. Wien 1894.



finierten Gefäßen am Kaninchen-, Hunde- und Rattenblute verwendet und diese Methode mehrfach mit jener der gleichzeitigen Unterkühlung des Blutes kombiniert. Alle die auf diese Weise von *Gengou* hergestellten Plasmen werden von ihm als schwach fibrinfermenthaltig bezeichnet. Da nun dieses Fibrinferment erst beim Leukocytenuntergange im extravaskulären Blute entstanden sein kann, so liegt die Annahme nahe, daß auch das vorhandene Alexin derselben Quelle entstamme.

Tatsächlich wurde auch von *Gengou* in derartigen Plasmen, wenn überhaupt Baktericidie nachweisbar war, dieselbe stets schwächer als im gleichzeitig hergestellten Paraffinplasma befunden, wobei übrigens *Gengou* selbst darauf hinweist, daß das Paraffinplasma die Bezeichnung Plasma im strengen Sinne des Wortes nicht verdient, nachdem in demselben geringgradige Gerinnungen immer vorkommen. Den geringen Grad von Baktericidie, den *Gengou* in seinen Plasmen vorfindet, hält er nicht für originär, d. i. dem intravasalen Plasma bereits zukommend, sondern er führt denselben auf die bei der Herstellung der Plasmen unvermeidliche Vernichtung leukocytärer Elemente zurück, die aber hierbei jedenfalls geringgradiger als bei der Gerinnung ist. *Gengou* schließt aus seinen Versuchen, daß das Plasma, das nach Möglichkeit seiner Leukocyten beraubt ist, beim Kaninchen und Hunde weit weniger reich an Alexin ist als das durch Gerinnung erhaltene Serum des gleichen Tieres, eine Schlußfolgerung, welche, wie bereits erwähnt wurde, von *Pettersson* nicht acceptiert wird, da er in analogen Versuchen das Serum ärmer an Alexin als das Plasma fand. Da wir in den folgenden Untersuchungen mehrfache Beobachtungen an reinem Plasma (ohne jegliche Beimengung) von Enten und Gänsen angestellt haben, an welchem wir aber, um das gleich an dieser Stelle zu bemerken, durchaus keine merkliche Abschwächung der baktericiden Wirkung gegenüber dem entsprechenden Serum konstatieren konnten, so werden wir noch Gelegenheit haben, auf die eben erwähnten Resultate von *Gengou* zurückzukommen.

Gengou ist übrigens noch in anderen, zum Teile allein [1]), zum Teile gemeinschaftlich mit *Bordet* [2]) durchgeführten Arbeiten der Frage nach dem Komplementgehalt des Normalblutes und normaler Körperflüssigkeiten nähergetreten, ohne hier übrigens neue Gesichtspunkte zu eröffnen, weshalb auf diese Arbeiten hier nicht näher eingegangen werden soll.

---

[1]) Annales de l'Institut Pasteur. 1901, T. XV, pag. 68.

[2]) Ebendaselbst. 1901, T. XV; pag. 129 und 289.



In wesentlich anderer Weise ist *Levaditi*[1]) an die Beantwortung der Frage nach der Anwesenheit des Komplementes im Normalblute herangetreten, indem hier aus dem Eintritte oder der Abwesenheit des sogenannten *Pfeiffer*schen Phänomens der Granulabildung an in die Blutbahn normaler Tiere injizierten Choleravibrionen auf die An- oder Abwesenheit des Komplementes im Normalblute geschlossen wird. Dieses Phänomen tritt nach *Levaditi* auch im normalen Meerschweinchenserum ein und ist hier auf das Zusammenwirken des normalen Alexins und des normalen Zwischenkörpers (sensibilatrice) zurückzuführen. Werden nun aber normale oder der Einwirkung des Choleraimmunkörpers vorher ausgesetzte (sensibilisierte) Choleravibrionen unter Verhältnissen, wo eine intravasale Zerstörung der Leukocyten (Phagolyse) im strömenden Blute nach Tunlichkeit vermieden wird, direkt in die Blutbahn injiziert, so tritt innerhalb 3—60 Minuten an den in Blutpräparaten untersuchten freien Choleravibrionen das *Pfeiffer*sche Phänomen nicht ein, während es an den in Phagocyten eingeschlossenen Vibrionen nachweisbar ist, worin *Levaditi* einen Beweis dafür erblickt, daß im Normalplasma das Komplement (Alexin) nicht frei, sondern nur in den polynukleären Leukocyten enthalten ist, aus denen es vorwiegend nur bei Leukocytenzerfall in das Plasma oder Serum übertritt. Da nun (nach *L.*) der Zwischenkörper (sensibilatrice, Amboceptor) im normalen Blute nicht fehlt, und da außerdem ganz analoge Versuche mit dem gleichen Resultate auch an gegen Cholera immunisierten Tieren vorgenommen wurden, deren Blutserum sich als sehr reich an dem spezifischen Immunkörper erwies, so hält *Levaditi* die Annahme erwiesen, daß das Plasma normaler und immunisierter Tiere kein Komplement enthält.

Es kann nun an dieser Stelle in eine Erörterung dieser Beobachtungen von *Levaditi*, als zu weit vom Gegenstande dieser Untersuchungen abliegend, nicht eingetreten werden. Wir behalten uns jedoch vor, bei einer anderen Gelegenheit auf diese Versuche von *Levaditi* zurückzukommen, möchten aber gegenwärtig bereits darauf hinweisen, daß bei den von *Levaditi* befolgten Untersuchungsmethoden die Feststellung der innerhalb der Blutbahn erfolgenden Veränderungen an den injizierten Mikroben stets nur, wie ja auch *Levaditi* hervorhebt, an einer äußerst geringen Zahl erfolgen kann, wozu noch kommt, daß nach den Beobachtungen von *Wysokowicz*[2]) die in die Blutbahn injizierten Mikroben bekanntlich sehr rasch durch eigenartige

[1]) Ebendaselbst. 1901, T. XV, pag. 894.

[2]) Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. 1, S. 1.

Verhältnisse der Blutströmung aus dem peripheren Blutstrome verschwinden.

Auch die von *Levaditi*[1]) am Humor aqueus angestellten Versuche können für die Abwesenheit des Komplementes im Normalblute nicht als völlig entscheidend angesehen werden, da das Auftreten des Komplementes im Humor aqueus nach starker Vermehrung des Komplementgehaltes im Blute (durch Seruminjektion), im Gegensatze zum Fehlen des Komplementes im Kammerwasser unter normalen Verhältnissen, doch auch dahin gedeutet werden könnte, daß bei Anwesenheit geringer Mengen des Komplementes im Normalblute ein Übertritt desselben in den Humor aqueus nicht erfolgt, während dasselbe bei reichlicher Anwesenheit im Blute in das Kammerwasser hineingelangt.

Unter ähnliche Gesichtspunkte fällt auch eine neuere Angabe von *Sweet*[2]), daß im strömenden normalen Kaninchenblute ein hämolytisches Komplement für Rinderblut gelöst vorhanden ist, das durch verschiedenartige Eingriffe in seiner Wirksamkeit gesteigert werden kann. Der Nachweis dieses Komplementes im gekühlten Paraffinplasma normaler Kaninchen kann auf Grund des hierüber bereits erwähnten und auf Grund der hier folgenden Beobachtungen nicht als Beweis für die Präexistenz dieses Komplementes im Normalplasma angesprochen werden. Aber auch das Fehlen dieses Komplementes im normalen Humor aqueus und sein vorübergehendes Auftreten in dem sich neubildenden Kammerwasser, womit übrigens eine nicht unwesentliche Differenz mit dem baktericiden Komplement nach den Angaben von *Levaditi*[3]) geschaffen wäre, weist nicht unbedingt auf seine Abstammung aus dem normalen Blutplasma hin, da die Verhältnisse der lokalen Kammerwasserbildung doch wohl noch nicht genügend geklärt sind.

Ebensowenig sind die neueren Beobachtungen von *Gruber*[4]) für die hier in Betracht kommende Frage entscheidend, der in die Bauchhöhle von Meerschweinchen inaktives, auf Meerschweinchenblut hämolytisch wirkendes Immunserum injizierte, und acht bis zwölf Stunden nach der Injektion aus dem Eintreten einer starken Anämie und Hämoglobinurie auf die Anwesenheit des Komplementes im strömenden Blute schloß. *Levaditi*[5]) konnte für diese sowie auch für andere hierher

[1]) l. c., pag. 923 s.
[2]) Zentralblatt für Bakteriologie etc. Originale. 1903, Bd. XXXIII, S. 208 f.
[3]) l. c.
[4]) Münchener medizinische Wochenschrift. 1901, Nr. 46—49.
[5]) Annales de l'Institut Pasteur. 1902, T. XVI, pag. 233.



gehörige Beobachtungen[1]) zeigen, daß hier wahrscheinlich eine Komplementbildung im Organismus des injizierten Tieres in Betracht komme. Doch soll auf diese speziellen Verhältnisse, weil nur in indirektem Zusammenhange mit den hier verfolgten Fragen stehend, hier nicht näher eingegangen werden, um den Umfang dieser Übersicht nicht allzusehr auszudehnen.

Bezüglich des Vorkommens der Agglutination im Normalserum — nur von dieser Art der Agglutination soll im folgenden die Rede sein — lauten die vorliegenden Angaben nicht so übereinstimmend wie jene bezüglich der Baktericidie im Serum. Ursprünglich als Immunitäts-, eventuell Infektionserscheinung angesprochen, überzeugte man sich doch bald, daß auch im Normalserum eine dem Grade nach schwächere und nicht spezifische Agglutination gegenüber dem Immunserum vorhanden ist. Und doch findet man auch heute noch gelegentlich Angaben darüber, daß im Normalserum bei Tieren Agglutination fehlt. So führt beispielsweise *Bail*[2]) an, daß normales Serum von Meerschweinchen Typhusbakterien nicht agglutiniert, und *Nicolle* und *Trénel*[3]) haben bereits früher erwähnt, daß es ihnen niemals gelungen ist, im Serum normaler Kaninchen Agglutination gegen Typhusbacillen zu konstatieren.

Demgegenüber soll nicht unterlassen werden zu betonen, daß wir die Agglutination von Typhusbacillen, V. cholerae und V. Metschnikoff im Normalserum von Kaninchen und Meerschweinchen in großen Versuchsreihen niemals vermißt haben, und daß sich auch in unseren Versuchen, wie bereits von *Goldberg*[4]) hervorgehoben wurde, das Kaninchenserum wirksamer als das Meerschweinchenserum erwies. Normales Kaninchenserum fanden wir dem von uns gewählten Typhusstamme gegenüber[5]) noch in Verdünnungen von 1:40 wirksam, wobei dann die mikroskopisch und makroskopisch verfolgte Agglutination im Thermostaten von 37° meist erst nach mehreren Stunden eintrat; bei einer Verdünnung von 1:2 ist sie in der Regel schon nach 10 bis 15 Minuten makroskopisch kenntlich. Dagegen war für Meerschweinchenserum unter den gleichen Versuchsbedingungen die obere Grenze bereits bei 1:20 bis 1:30 erreicht. V. cholerae und V. Metschnikoff erwiesen sich im allgemeinen durch das Normalserum beider Tierspezies

[1]) Vgl.: *Rehns*, Compt. rendu de la Soc. de Biologie. 1901. Wassermann, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. 1901. Bd. XXXVII. S. 173 f.

[2]) Archiv für Hygiene. 1902, Bd. XLII, S. 391.

[3]) Compt. rendu de la Soc. de Biologie. 1900, T. LII, Nr. 40, pag. 1088.

[4]) Zentralblatt für Bakteriologie. 1901, I, Bd. XXX, S. 605.

[5]) Vgl. später.



leichter agglutinabel, der Eintritt der Reaktion erfolgte nicht nur früher, sondern die obere Grenze der Verdünnung erwies sich auch namentlich beim Kaninchenserum hinaufgerückt (bis zu 1:50 bis 1:70).

Unter der reichen Sammlung der in Reinkulturen fortgezüchteten Typhusstämme des Institutes fanden wir eine für Normalserum vom Kaninchen und Meerschweinchen schlecht agglutinable Kultur (Typhus P.), die aber auch nicht als völlig inagglutinabel bezeichnet werden konnte. Derartige Verhältnisse mögen wohl für die Entstehung obiger Angaben über das Fehlen der Agglutination im Normalserum verantwortlich zu machen sein. In einigen Versuchen wurden auch Beobachtungen über die Agglutination von Colibacillen und des B. pyocyaneus im Normalserum der beiden Tierspezies angestellt, doch fehlen uns darüber eingehendere Erfahrungen. Wir können nur sagen, daß der von uns verwendete Coli- und Pyocyaneusstamm sowohl vom Kaninchen- als vom Meerschweinchenserum allerdings vielfach erst nach längerer Zeit (bei Verdünnung 1:0 bis 1:10) agglutiniert wurde. Die Angabe von *Laschtschenko*[1]), daß Coli von den Alexinen des Kaninchenserums nicht oder nur in geringem Grade vernichtet wird, haben wir auch einigemal bestätigt gefunden, ohne aber deshalb eine Gesetzmäßigkeit dieses Verhaltens behaupten zu wollen. Jedenfalls konnte aber auch bei fehlender Alexinwirkung im Kanninchenblute die Agglutination von Colibacillen vorhanden sein.

Auch im Normalserum der Katze (1 Tier), von Hunden (3 Tiere), Enten (2 Tiere), Gänsen (2 Tiere) haben wir die Agglutination gegen die erstgenannten drei Mikrobenarten (Typhus, Cholera, Metschnikoff) nie vermißt, genauere Bestimmungen über die obere Agglutinationsgrenze wurden jedoch bei diesen Tieren nicht gemacht, sondern stets nur bei geringgradigen Verdünnungen (1:2 bis 1:4), eventuell am ganz unverdünnten Serum gearbeitet.

Die Frage nun, ob die Agglutination auch eine dem strömenden Blute oder dem Normalplasma zukommende Eigenschaft ist, fällt zusammen mit der gleichen Frage bezüglich der Baktericidie. Die gleichen Verhältnisse, die oben für die Beantwortung dieser letzteren Frage auseinandergesetzt wurden, gelten auch bezüglich der Agglutination. Hier wird es sich vor allem darum handeln, zu untersuchen, ob und unter welchen Verhältnissen in künstlich hergestellten Plasmen Agglutination auftritt, und in welcher Weise daraus Schlüsse auf das Normalplasma zulässig erscheinen. Bisher hat man, ganz analog wie bei der Baktericidie, auch bei der Agglutination aus dem Verhalten des Serums oder der künstlichen Plasmen auf das strömende

[1]) Hygienische Rundschau. 1899, Nr. 3.



Blut zurückgeschlossen und dementsprechend die Anwesenheit von Agglutinin, eventuell von mehreren Agglutininen in Normalserum auch für das strömende Blut vorausgesetzt, oder als erwiesen angesehen.

Mehrfach liegen aber doch Angaben darüber vor, daß die Agglutination intravital im Blute oder in den Transsudaten nicht vorhanden ist und sich erst extravaskulär in ihnen entwickelt; doch beziehen sich derartige Angaben ausschließlich auf Beobachtungen an infizierten oder immunisierten Tieren. So führt bereits *Widal* und *Siccard*[1]) an, daß die Agglutination wahrscheinlich im Körper nicht zu stande kommt, weil zu ihrem Eintritte freier Sauerstoff nötig zu sein scheint. Diesen Gedanken hat *Salimbeni*[2]) näher verfolgt und begründet, indem er zeigte, daß bei hochgradig gegen Cholera immunisierten Pferden und Ziegen, deren Serum in vitro sehr intensive Agglutination gibt, nach subkutaner Injection von Choleravibrionen in dem sich bildenden Exsudat bei probeweiser Entnahme desselben Agglutination sofort nach der Entnahme nicht vorhanden ist, sich aber im Präparate nach Ablauf einiger Minuten bildet. Ganz analoge Verhältnisse wurden im peritonealen Exsudat von gegen Cholera immunisierten Meerschweinchen konstatiert. *Salimbeni* folgert daraus, daß die Mikroben im Organismus des immunisierten Tieres nicht agglutiniert werden. *Trumpp*[3]) hingegen führt an, daß Agglutination, wenn auch nicht sehr hochgradig, auch im Tierkörper stattfinden kann, sie kommt jedoch hier nur unter gewissen Versuchsbedingungen, bei genügend hohem Immunitätsgrade des Tieres und bei nicht zu großer Zahl der eingeführten Keime zur Beobachtung. Auch *Bail*[4]) weist darauf hin, daß Typhusbacillen im Blute aktiv oder passiv immunisierter Tiere nicht agglutiniert werden, und glaubt das darauf zurückführen zu können, daß die Bakterien im Blute die Eigenschaft erlangen, der agglutinierenden Serumkomponente zu widerstehen.

B. Eigene Untersuchungen.

Dem im vorausgehenden entwickelten Gedankengange entsprechend, wurde bei verschiedenen Tieren die Baktericidie und Agglutination in dem in üblicher Weise aus steril aufgefangenem Carotisblute hergestellten Blutserum und in verschiedenen künstlich hergestellten

[1]) Annales de l'Institut Pasteur. 1897, T. XI, pag. 353 s.

[2]) Ebendaselbst pag. 277.

[3]) Das Phänomen der Agglutination und seine Beziehung zur Immunität. Habilitationsschrift. München 1898, S. 62, Separatabdruck. — Archiv für Hygiene Bd. XXXIII.

[4]) Archiv für Hygiene. 1902, Bd. XLII, S. 333.



Blutplasmen untersucht und miteinander verglichen, gleichzeitig aber das betreffende Serum und Plasma auf seinen Fibrinfermentgehalt geprüft, um gerade dadurch einen Anhaltspunkt dafür zu gewinnen, ob das künstliche Plasma dem Normalplasma gleichgestellt werden darf oder nicht.

Die in Verwendung gezogenen künstlichen Plasmen waren:

a) Magnesiumsulfatplasma,
b) Kochsalzplasma,
c) Oxalatplasma,
d) Fluorplasma,
e) Monokaliumphosphatplasma,
f) Citratplasma (Kalium citricum),
g) Blutegelextraktplasma,
h) Eisenplasma (schwefelsaures Eisenoxydul),
i) Vogelplasma ohne Zusatz.

Die mit diesen künstlichen Plasmen erhaltenen Resultate sollen nun einzelweise erörtert werden. Die Untersuchung erstreckt sich auf Kaninchen, Meerschweinchen, Hunde, Affen, Katzen, Enten und Gänse. Die Sera und Plasmen dieser verschiedenen Tiere erwiesen sich sehr verschiedenartig wirksam und es konnte in einzelnen Fällen auch keinerlei Parallelismus der Wirksamkeit bezüglich Baktericidie und Agglutination festgestellt werden. Das Hundeserum und -Plasma wurde im allgemeinen weit schwächer wirksam als das Kaninchen- und Meerschweinchenserum (und Plasma) befunden, an welchen beiden Tieren auch die meisten Erfahrungen gesammelt wurden.

Die Untersuchung der Baktericidie geschah mit Hilfe des Agarplattenverfahrens. Trotz der zahlreichen, diesem Verfahren anhaftenden Fehlerquellen[1]) ist es für die Feststellung großer Schwankungen in der Keimzahl der ausgesäeten Mikroben — und nur solche kamen bei den folgenden Beobachtungen in Betracht — immerhin als brauchbar zu bezeichnen. Es ist wohl nicht nötig, besonders zu betonen, daß bei der Aussaat der Mikroben stets mit der gleichen Öse, daß stets mit eintägigen Bouillon- oder Agarkulturen und stets mit den gleichen oder möglichst gleichen Serum-, eventuell Plasmamengen gearbeitet wurde, kurz, daß soviel wie möglich für die Gleichmäßigkeit der Arbeitsbedingungen bei den einzelnen Versuchen gesorgt war.

Das Blutserum wurde stets am folgenden Tage nach der Entblutung der Tiere, nachdem es die Zeit über im Kühlen und Dunkeln aufbewahrt worden war, in Verwendung gezogen, die Blutplasmen wurden jedoch sofort nach der Entblutung auf einer schnell gehenden

[1]) Vgl.: *Walz*, a. a. O., S. 6 f. Separatabdruck.



und elektrisch betriebenen Zentrifuge, mit 2400—3000 Umdrehungen in der Minute, bis zur vollständigen Klärung zentrifugiert, was bei ein- bis zweimaligem Wechsel der Röhrchen in der Regel in 20 bis 60 Minuten vollendet war, und noch am gleichen Tage verarbeitet. Mehrfach wurde konstatiert, daß anfänglich völlig klare Plasmen nach ein- bis zweitägigem Stehen im Eisschranke sich trüben; sie können dann durch neuerliche Zentrifugierung geklärt werden. Da aber dadurch ein anfänglich gelöster Bestandteil der betreffenden Plasmen aus ihnen entfernt wird, so wurden grundsätzlich die verschiedenen Plasmen sofort nach der Entblutung und der vollendeten Zentrifugierung verwendet.

Die Zählung der Platten geschah nach 18—24stündigem Aufenthalte im Thermostaten von 37° stets mit Lupe und Zählapparat, und zwar immer durch den gleichen Beobachter *(Schwarz)*, um auch dadurch die individuellen Fehlerquellen gleichmäßig zu gestalten. Die Baktericidie wurde vorwiegend gegen einen wohlcharakterisierten Typhusstamm geprüft, einzelne Beobachtungen wurden auch an Choleravibrionen und an anderen, früher erwähnten Mikroben unternommen.

Die Prüfung der Agglutination geschah gegen Typhus, Cholera, Metschnikoff, gelegentlich auch noch gegen Coli- und Pyocyaneusbacillen, doch wurden auch hier die meisten Erfahrungen mit Typhusbacillen gewonnen. Die dabei verwendeten Bakterien wurden stets eintägigen Agarkulturen entnommen, kleine Menge davon mit einer Öse abgestreift und direkt an die Glaswand des Serum- oder Plasmaröhrchens, in welchem die Agglutination zu prüfen war, übertragen, daselbst fein zerteilt und in die Flüssigkeit aufgenommen. Wir haben uns dabei überzeugt, daß auf diese Weise eine tadellose Mikrobenaufschwemmung erfolgt, ohne daß dabei von vornherein Häufchen von Mikroben vorhanden sind.

Die Feststellung der Agglutination erfolgte makro- und mikroskopisch: in den folgenden Tabellen ist durch die Bezeichnung ma (makroskopisch) und mi (mikroskopisch) die Art der Beobachtung gekennzeichnet. In der Regel genügt die makroskopische Beobachtung, doch darf die mikroskopische Untersuchung namentlich in jenen Fällen nicht verabsäumt werden, wo die Agglutination abgeschwächt und dann die Erkennung der agglutinierten Haufen nur mikroskopisch möglich ist. Der gewählte Verdünnungsgrad des Serum oder Plasma wird jeweilig in den Tabellen angegeben; um auch die geringen Grade der Agglutination nicht zu übersehen, haben wir vorwiegend bei schwacher Verdünnung (V. 1:2 bis 1:4), eventuell ohne jede Verdünnung (V. 0 [Null]) gearbeitet.

Die Feststellung des Fibrinfermentgehaltes geschah hauptsächlich in der von *A. Schmidt*[1]) angegebenen Weise mit verdünntem Magnesiumsulfatplasma (1 Teil des konzentrierten Magnesiumsulfatplasma auf 15 Teile destillierten Wassers) vom gleichen Tiere, dessen Serum oder Plasma zu prüfen war. Von diesem wurde stets die gleiche Menge, und zwar 0·35 cm^3 verwendet, die mit 3 cm^3 des verdünnten Magnesiumsulfatplasma (auch kurz nach *A. Schmidt* als Salzplasma bezeichnet) vermengt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen wurde. In einigen Fällen wurde auch das von *Floresco*[2]) zur Prüfung des Peptonplasma auf seinen Fermentgehalt angegebene Verfahren für die von uns hergestellten künstlichen Plasmen verwendet. Dasselbe besteht im wesentlichen in einer genauen Neutralisierung des unverdünnten Plasma mit 1‰iger Essigsäure und nachträglichem Aufenthalte bei 37° C. Die Probe hat sich dabei ganz brauchbar erwiesen; da aber zur Anstellung derselben immerhin verhältnismäßig große Plasmamengen (5—10 cm^3) nötig sind, und da, wie noch zu erörtern sein wird, manche künstliche Plasmen beim Aufenthalte im Brutschranke schon an und für sich eine Neigung zur Gerinnung, namentlich im verdünnten Zustande, zeigen (Fluorplasma, Blutegelextraktplasma, reines Plasma ohne Zusatz), so haben wir diese Art der Fermentprüfung nicht regelmäßig durchgeführt. Es muß aber hervorgehoben werden, daß in einigen Fällen die Fermentprobe nach *Floresco* der *Schmidt*schen Probe jedenfalls an Empfindlichkeit überlegen war, indem die erstere, auch wenn die *Schmidt*sche Probe völlig negativ ausfiel, und auch wenn die entsprechenden Kontrollröhrchen im Thermostaten völlig klar und flüssig blieben, doch noch einen deutlichen Fermentgehalt durch den Eintritt einer flockigen Gerinnung erkennen ließ, wofür in den folgenden Tabellen die entsprechenden Belege beigebracht sind.

Die Zeit bis zum Eintritte der Gerinnung, eventuell bis zum Kenntlichwerden der ersten Gerinnungserscheinungen, sowie die Art der Gerinnung war nun bei den verschiedenen künstlichen Plasmen unter Anwendung des verdünnten Salzplasma (1:15) verschiedenartig, und es hat sich im allgemeinen gezeigt, daß, je kürzer die Gerinnungszeit und je dichter und massiger das gebildete Gerinnsel, desto größer der Fermentgehalt der zu prüfenden Serum- oder Plasmaprobe ist, während umgekehrt eine längere Gerinnungszeit und ein minder dichtes und massiges Gerinnsel auf einen kleineren Fermentgehalt der untersuchten Probe hinweisen. In Übereinstimmung

[1]) Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen. Dorpat 1876. Pflügers Archiv etc. Bd. XI; ferner: Zur Blutlehre. Leipzig 1892, S. 15 ff.

[2]) Archives de physiol. norm. et pathol. 1897, Sér. V, T. IX, pag. 777 s.



mit den Angaben von *Delezenne*[1]) und *Arthus*[2]) haben auch wir für die hier in Betracht kommenden Verhältnisse folgende Skala als den Ausdruck des verschiedenen Fermentgehaltes zusammenstellen können:

I. Im Gemenge der untersuchten Probe und des Salzplasma tritt nach wenigen Minuten eine feste Gerinnung auf, das Röhrchen kann gestürzt werden, ohne daß sich Flüssigkeit entleert (F. I).

II. Im Gemenge tritt nach wenigen Minuten bis zu einer Stunde eine dichte gallertige Gerinnung ein, doch bleibt ein Teil der Flüssigkeit ungeronnen; das Röhrchen kann nicht gestürzt werden, ohne daß etwas Flüssigkeit ausfließt (F. II).

III. Im Gemenge ist erst nach mehreren Stunden eine leichte Flockenbildung, und zwar regelmäßig zuerst an den Wandschichten des Glases bemerkbar; nach 20—24 Stunden kann die anfängliche kleine Flocke sich derart vergrößert haben, daß ein größeres sackartiges Gerinnsel (coagulation en sac) in der Flüssigkeit flottiert, eventuell mit der Glaswand verbunden ist; es ist viel ungeronnene Flüssigkeit vorhanden (F. III).

IV. Im Gemenge bildet sich erst nach mehreren Stunden eine kleine Flocke, die sich nach 20—24 Stunden zu vereinzelten fädigen Bildungen vergrößert hat. Der größte Teil der Flüssigkeit bleibt ungeronnen; beim Durchschütteln der Flüssigkeit können die fädigen Bildungen leicht zu einer größeren Flocke vereinigt werden (F. IV).

V. Im Gemenge bildet sich erst nach mehreren Stunden eine kleine Flocke, die auch nach 20—24 Stunden keine weitere Vergrößerung erfährt; die Flüssigkeit ist nahezu völlig ungeronnen (F. V).

VI. Im Gemenge entwickelt sich nach 1—4 Tagen schwache Flockenbildung; die Flüssigkeit ist nahezu völlig ungeronnen (F. VI).

VII. Das Gemenge bleibt ohne jegliche Flockenbildung dauernd klar und flüssig (F. VII).

In dieser Skala bedeutet F. I den stärksten Fibrinfermentgehalt, F. VII fehlenden Fibrinfermentgehalt, F. II—F. VI stellen verschiedene Zwischenstadien in der Stärke des Fermentgehaltes dar. Es gelingt mit Leichtigkeit die verschiedenen Resultate bei den einzelnen Fermentproben in diese Skala einzureihen, und es wird auch in den folgenden Tabellen der Befund über den Fibrinfermentgehalt auf Grund dieser Skala mit den Zeichen F. I—F. VII bezeichnet werden.

[1]) Archives de physiol. norm. et pathol. 1897, Sér. V, T. IX, pag. 333 und 347.

[2]) Journ. de physiol. et de pathol. générale. 1901, T. III, pag. 887 und 1902, T. IV, pag. 1.



Die eben angeführte Fermentprobe mit verdünntem Salzplasma (nach *A. Schmidt*) versagt häufig beim Blutegelplasma des Kaninchens (vgl. später) vollständig; die Probe bleibt bei Zimmertemperatur auch nach 1—3 Tagen völlig klar und flüssig. Die Anstellung der Probe nach *Floresco* bei der erhöhten Temperatur des Brutschrankes ist nicht eindeutig, weil das unverdünnte Blutegelextraktplasma in manchen Fällen bei dieser Temperatur allein schon deutliche Flockenbildung darbieten kann. Die Ursache des Versagens der *Schmidt*schen Fermentreaktion in diesem speziellen Falle wurde nicht näher verfolgt, und das um so weniger, als in einzelnen Fällen bei Anstellung der Probe doch ein schwacher Fibrinfermentgehalt ermittelt werden konnte (F. VI; vgl. später Tabelle XXVII, XXXVIII) und weil man sich in allen daraufhin untersuchten Blutegelplasmen des Kaninchens davon überzeugen konnte, daß manchmal schon das unverdünnte Plasma, sicher aber das verdünnte Plasma (1:1 bis 1:4) bei 8—20stündigem Aufenthalte im Brutschranke (37° C.) doch regelmäßig spontan gallertige Gerinnung oder doch deutliche Flockenbildung zeigte. Das Blutegelplasma enthält also unter diesen Bedingungen sämtliche zur Gerinnung nötigen Elemente, erweist sich mithin gleichfalls als fibrinfermenthaltig, oder enthält doch jedenfalls einen der Thrombinreihe angehörigen Körper.

Bei dieser Gelegenheit sei hervorgehoben, daß, wenn im folgenden von Fibrinferment die Rede ist, dabei im wesentlichen die Anwesenheit eines der Thrombinreihe angehörigen, fermentativ wirkenden Spaltungsproduktes verstanden wird, ohne direkt zu entscheiden, ob es sich dabei um das Thrombin direkt oder um seine Vorstufen (Prothrombin, Zymogen) handelt.

Für gewisse der im folgenden mitzuteilenden Versuche erschien es von Wichtigkeit, das Verhalten des Fibrinfermentes in dem durch Wärmeeinwirkung inaktivierten Serum oder Plasma festzustellen, um zu ermitteln, ob bei den für die Inaktivierung gewählten Temperaturen die bakterientötende und agglutinierende Wirkung einerseits und die Fibrinfermentwirkung anderseits im Serum oder Plasma alteriert wird. Es sollen hier nur die diesbezüglichen Versuchsergebnisse vom Kaninchen- und Hundeserum mitgeteilt werden.

Kaninchenserum verliert bekanntlich nach einstündigem Erwärmen auf 55—58° C. seine bakterienvernichtende Eigenschaft (für Typhus, Cholera etc.) vollständig. Auch die agglutinierende Wirkung des normalen Kaninchenserums ist nach dieser Behandlung nicht unbeträchtlich abgeschwächt, manchmal sogar völlig verschwunden, dagegen wird die Wirkung des Fibrinfermentes bei dieser Temperatur



noch nicht ganz vernichtet. Die folgende Tabelle entspricht einem diesbezüglichen Beispiele:

Tabelle I.

Kaninchenserum. — Typhus S.

	Baktericidie	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Normales Kaninchenserum	+ [1]	1:2. Ma und mi nach 20 Minuten deutliche Haufen	F. II
Kaninchenserum 1/2 Stunde auf 60° C. erwärmt	0	0	F. III
Kaninchenserum 1/2 Stunde auf 67° C. erwärmt	0	0	F. V
Kaninchenserum 1 1/2 Stunden auf 67° C. erwärmt	0	0	F. VII (0)

Tabelle II.

Hundeserum. — Typhus S.

	Baktericidie	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Normales Hundeserum	+	1:2. Ma und mi nach 1 Stunde deutliche Haufen	F. II
Hundeserum 1 Stunde auf 57° C. erwärmt	0	1:2. Ma und mi nach 2 Stunden deutliche Haufen	F. III
Hundeserum 1 Stunde auf 60° C. erwärmt	0	1:2. Nach 20 Stunden mi schwache Haufenbildung	F. IV
Hundeserum 2 Stunden auf 62° C. erwärmt	0	1:2. Nach 20 Stunden mi schwache Haufenbildung	F. V
Hundeserum 1 1/2 Stunden auf 67° C. erwärmt	0	1:2. Nach 20 Stunden mi schwache Haufenbildung	F. VI

[1]) Das +-Zeichen in den Tabellen I und II bedeutet, daß die baktericide Wirkung auf den Platten sicher vorhanden war.



Auch beim Kaninchen kommen indessen Fälle vor, wo Baktericidie und Agglutination kein so paralleles Verhalten wie in dem eben erwähnten Beispiele (Tabelle I) erkennen lassen. Es sei diesbezüglich nur auf eine andere Beobachtung hingewiesen. Das Serum eines erwachsenen Kaninchens (vom 10. Juni 1902, Gewicht 1700 *g*) blieb 9 Tage im Dunkeln stehen und erwies sich nach dieser Zeit nicht mehr baktericid, während die Stärke des Fibrinfermentgehaltes eine deutliche, die Agglutination aber gar keine Abnahme erkennen ließ (vgl. Tabelle III). In diesem Falle vermochte auch die einstündige Erwärmung dieses alten, an und für sich bereits nicht mehr baktericiden Kaninchenserums auf 56° C. die Agglutination nicht zu vernichten.

Tabelle III.

Kaninchen. — Typhus S.

Serum oder Plasma	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 3 Stunden	Nach $6^1/_2$ Stunden	Nach 24 Stunden	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Altes Kaninchenserum (vgl. Tab. XVII), 9 Tage im Dunkeln aufbewahrt	4126	5076	7468	16.817	∞	V. 1:2. Ma und mi Agglutination nach 20 Minuten	F. IV
Dasselbe Serum 1 Stunde auf 56° C. erwärmt	3843	4617	9722	17.129	∞	V. 1:2. Ma und mi Agglutination nach 20 Minuten	F. V

Es ist also hier jedenfalls eine nicht unbeträchtliche Disharmonie zwischen der bakterienvernichtenden Eigenschaft des Serums einerseits und der agglutinierenden sowie der coagulativen anderseits zu erkennen, der wir im folgenden noch mehrfach begegnen werden.

Kaninchen- und Hundeserum (normal) verhalten sich also im inaktivierten Zustande nicht vollständig gleichmäßig. Beide lassen schon nach einstündigem Erwärmen auf 60° C. die baktericide Wirkung vermissen. Im Kaninchenserum verschwindet dabei mehrfach auch die Agglutinationserscheinung, im Hundeserum ist sie aber selbst nach $1^1/_2$stündiger Erwärmung auf 67° C. nicht vollständig vernichtet, wohl aber auch hier stark herabgesetzt. Die Wirkung des Fibrinfermentes nimmt gleichfalls, aber nicht so auffällig mit der Höhe der Temperatur ab, im Kaninchenserum ist sie nach $1^1/_2$stündiger Einwirkung von 67° C. völlig vernichtet, im Hundeserum aber noch nicht. Eine längere Einwirkung dieser Temperatur oder gar eine höhere Temperatur als 67° C. konnte nicht mehr versucht werden,



da in diesem Falle dann häufig im Serum sehr leicht gallertige Gerinnung eintritt.

Jedenfalls aber kann man auf Grund dieser Versuche sagen, daß im Normalserum die Wirkung des Fibrinfermentes erst bei höheren Temperaturen geschädigt oder vernichtet wird als die agglutinierende, eventuell die bakterienvernichtende Eigenschaft desselben. Einen weiteren Schluß auf die Beziehungen dieser Wirkungen zueinander glauben wir aus diesen Ergebnissen nicht ziehen zu sollen, da die hier angestellten Beobachtungen und die differenten Grenztemperaturen, bis zu welchen die Wirkungen verfolgt werden konnten, noch keinen direkten Schluß weder auf die Art dieser Wirkungen selbst noch auf die Frage zulassen, ob diese Wirkungen von verschiedenen Körpern ihren Ausgang nehmen.

In vielen Fällen haben wir auch den Alkalescenzgrad des Serums und der verschiedenen Plasmen durch Titrierung gegen $^1/_{10}$ verdünnte Normalschwefelsäure, eventuell gegen $^1/_{10}$ verdünnte Normalsodalösung mit Anwendung von Lakmuspapier als Indikator festgestellt. Aus dem gleichen, früher bezüglich der Auszählung der Agarplatten angegebenen Grunde wurde auch hier die Titrierung immer von dem gleichen Beobachter *(Löwit)* vorgenommen.

Es sei hier vorläufig nur auf einen die Alkalescenz von Blutserum und Blutplasma betreffenden Befund hingewiesen, der nicht in mit voller Übereinstimmung den diesbezüglichen Angaben anderer Autoren steht. Diese lauten ja vielfach dahin, daß das Serum stärker alkalisch ist als das Blutplasma; auch *Pettersson* [1]) hat diesen Unterschied angeführt. Wir haben jedoch bei unseren Bestimmungen einige Male das Gegenteil, nämlich das Blutplasma stärker alkalisch als das Blutserum gefunden; in anderen Fällen waren wechselnde Verhältnisse vorhanden. Diesbezüglich sei hier auf einige Beispiele hingewiesen:

1. Bei einem Hunde von 6 *kg* Gewicht beträgt die Alkalescenz von

Magnesiumsulfatplasma	+ 0·06% NaOH
Fluorplasma (3‰)	+ 0·06—0·07% NaOH
Citratplasma (0·4%)	+ 0·07% NaOH
Oxalatplasma (1‰)	+ 0·06% NaOH
Blutserum	+ 0·06% NaOH

2. Bei einem Kaninchen von 940 *g* beträgt die Alkalescenz von

Magnesiumsulfatplasma	+ 0·100% NaOH
Blutserum	+ 0·140% NaOH

[1]) A. a. O., S. 50.



3. Bei einem Kaninchen von 3100 *g* beträgt die Alkalescenz von

Magnesiumsulfatplasma	+ 0·080% NaOH
Fluorplasma (3‰)	+ 0·120% NaOH
Blutserum	+ 0·080% NaOH

4. Bei einem Kaninchen von 1630 *g* beträgt die Alkalescenz von

Fluorplasma (3‰)	+ 0·110% NaOH
Magnesiumsulfatplasma	+ 0·090% NaOH
Kochsalzplasma	+ 0·060% NaOH
Blutserum	+ 0·110% NaOH

5. Bei einer großen Gans beträgt die Alkalescenz von

Plasma ohne jeden Zusatz	+ 0·06% NaOH
Fluorplasma (3‰)	+ 0·06% NaOH
Oxalatplasma (1‰)	+ 0·06% NaOH
Magnesiumplasma	+ 0·06% NaOH
Serum	+ 0·06% NaOH

Es ist also die oben angeführte Regel hier nur in dem zweiten Beispiele (Kaninchen 940 *g*) bestätigt, während bei dem erstangeführten Hunde und bei der Gans keinerlei wesentliche Differenzen bezüglich des Alkalescenzgrades der verschiedenen Plasmen und des Blutserums bestehen. In dem dritten und vierten Beispiele zeigt es sich jedoch, daß zwischen den verschiedenen Plasmen des gleichen Tieres Differenzen vorhanden sind, die nicht mehr in das Bereich der Fehlergrenzen gerechnet werden können, und daß hier gelegentlich (Fluorplasma im dritten Beispiele) das künstliche Plasma stärker alkalisch als das zugehörige Serum sein kann; bei der Beurteilung des Alkalescenzgrades im Plasma wird daher wohl jedenfalls die Art seiner Herstellung zu berücksichtigen sein. Die ganze Frage wurde hier nicht weiter verfolgt, es schien aber mit Rücksicht auf die anzuführenden Zahlenangaben geboten, auf diese Differenz gegenüber der als Regel geltenden höheren Alkalescenz des Blutserums hier hinzuweisen. Auch die später anzuführenden Beobachtungen am Monokaliumphosphatplasma sprechen dafür, daß im Serum nur ein Teil der Blutalkalescenz zum Ausdrucke kommt.

a) Magnesiumsulfatplasma.

Das Magnesiumsulfatplasma, oder kurz als Salzplasma bezeichnet, wurde in der Weise dargestellt, daß ein Teil einer sterilen 28%igen Magnesiumsulfatlösung mit drei Teilen Carotisblut vermengt und dann



bis zur völligen Klärung zentrifugiert wurde. Die von *A. Schmidt* empfohlene Filtration des Salzplasma konnte bei der uns zur Verfügung stehenden Zentrifuge mit raschem Gang vermieden werden. Ein solches Salzplasma ist, wie auch *A. Schmidt*[1]) für das zu derartigen Untersuchungen vorzüglich geeignete Pferdeblut angibt, nicht völlig fibrinfermentfrei, aber mit Rücksicht auf seinen minimalen Fermentgehalt kann es immerhin als Reagens auf Fibrinferment verwendet werden. Magnesiumsulfatplasma vom Kaninchen und Hund zeigt in Verdünnungen von 1:15 bei Zimmertemperatur immer erst nach 2—4 Tagen die ersten Ansätze einer schwachen fädigen Gerinnung und kann im Eisschrank oft die doppelte Zeit aufbewahrt werden, ehe diese Erscheinungen auftreten. Das Gleiche gilt für das Salzplasma zweier daraufhin untersuchter Enten und Gänse sowie für das Salzplasma von zwei daraufhin untersuchten Affen (Macacus hamadryas), deren Verwendung uns durch die besondere Liebenswürdigkeit von Prof. Dr. *Bernheimer* ermöglicht wurde, wofür wir auch an dieser Stelle unseren besonderen Dank sagen. Im Thermostaten von 37° zeigten die verschiedenen ungeimpften Salzplasmen (Verdünnung 1:15) mehrfach schon nach 15—24stündigem Aufenthalte deutliche Flockenbildungen, in manchen Fällen blieben sie aber 24—48 Stunden völlig klar, ehe flockige Gerinnung eintrat. Bei Verwendung des verdünnten Salzplasma zu baktericiden, namentlich aber zu Agglutinationsversuchen im Thermostaten, wurden daher stets ungeimpfte Kontrollröhrchen des Salzplasma aufgestellt und jene Versuche ausgeschaltet, bei denen spontane Gerinnungen im Kontrollröhrchen oder flockige Gerinnungen im geimpften Röhrchen zu stande kamen. Auch die nach *Floresco* angestellten Fermentproben, bei welchen das konzentrierte Salzplasma im Verhältnisse von 1:5 bis 1:7 verdünnt wurde, ließ für die erwähnten Tierarten erst nach 20stündigem Aufenthalte im Thermostaten bei 37°, nach vorausgegangener Neutralisation mit Essigsäure 1‰, eine sehr schwache Flockenbildung erkennen. Es wird also festzuhalten sein, daß das Magnesiumsulfatplasma keinesfalls fibrinfermentfrei ist, daß es also nach dieser Richtung hin keinesfalls dem Normalplasma gleichgestellt werden kann. Es gerinnt ja auch das verdünnte Salzplasma, namentlich bei höherer Temperatur, nach einiger Zeit spontan und muß daher jedenfalls Fibrinferment, wenn auch nur in geringer Menge, enthalten. In der obigen Skala ist es unter F. VI einzureihen.

---

[1]) Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen etc. Dorpat 1876, S. 22 f.

Die Eigenschaft des verdünnten (1:15) Salzplasma, bei höheren Temperaturen leicht spontan zu gerinnen [1]), ist seiner Verwendung für bakteriologische Untersuchungen sehr hinderlich, und durch derartige Verhältnisse dürfte wohl auch *Pettersson* [2]) veranlaßt worden sein, das Salzplasma für bactericide Versuche völlig unbrauchbar zu erklären. Dem ist aber doch nicht so. Völlig klare, zellen- und plättchenfreie Salzplasmen gerinnen auch in verdünntem Zustande nicht so leicht, und eine daraufhin gerichtete Beobachtungsreihe hat ergeben, daß bei einer Verdünnung des konzentrierten Salzplasma im Verhältnisse von 1 : 2 Wasser eine Spontangerinnung auch bei 24—48stündigem Aufenthalte im Brutschranke bei 37° überhaupt nicht eintritt. Mit diesen Verdünnungen, deren Salzgehalt etwa 2·3% beträgt, wurde im folgenden stets gearbeitet. Das Wachstum der untersuchten Typhusbacillen wurde durch diesen Salzgehalt, wie aus den folgenden Tabellen hervorgeht, nicht merklich beeinflußt; die weit empfindlicheren Choleravibrionen wurden diesem Plasma gegenüber nicht geprüft.

Im Salzplasma sowohl als auch bei den anderen Plasmen kommt es gelegentlich vor, daß auch bei Verdünnungen, die spontan im Brutschranke nicht gerinnen, nach der Impfung mit den Mikroben innerhalb wechselnder Zeit Gerinnung im Thermostaten zu stande kommt. Cholera und Metschnikoff erwiesen sich in dieser Beziehung weit wirksamer als Typhusbacillen. Derartige Beobachtungen weisen daraufhin, daß durch verschiedene Mikroben in wechselnder Zeit selbst ein Zuwachs an gerinnungsbefördernden Momenten veranlaßt wird, der unter passenden Bedingungen die Gerinnung veranlassen kann. Doch gelang es, abgesehen vom Salzplasma, in den meisten Fällen, diese Schwierigkeit dadurch zu umgehen, daß die Plasmen da, wo es mit Rücksicht auf ihre Zusammensetzung tunlich war, im unverdünnten Zustande zu den bakteriologischen Versuchen verwendet wurden, da sie in diesem Zustande, geimpft und ungeimpft, vielfach auch im Thermostaten in der Regel flüssig bleiben. [3]) Es sei noch

[1]) Die Gefahr der spontanen Gerinnung ist um so größer, wenn das Salzplasma von körperlichen Elementen nicht völlig befreit ist; auch die Blutplättchen müssen im Plasma vollständig fehlen.

[2]) A. a. O., S. 53.

[3]) Analoge Beobachtungen über die Auslösung von Gerinnungen im zellenfreien Salzplasma vom Pferde durch Mikroorganismen hat bereits *W. Grohmann* (Über die Einwirkung des zellenfreien Blutplasma auf einige pflanzliche Mikroorganismen. Inaugural-Dissertation. Dorpat 1884) mitgeteilt und als Ursache der Gerinnung unter diesen Verhältnissen einen durch die Mikroorganismen selbst bedingten Fermenttzuwachs in dem geimpften Plasma angesprochen. Es muß aber



hervorgehoben, daß in einzelnen Fällen bei kleinen, jungen Kaninchen im Gewichte von 300—400 *g* im Normalserum eine mikrobicide Wirkung gegen Typhus nicht vorhanden war; solche Versuche mußten dann ausgeschaltet werden. Die Inaktivierung der Sera, eventuell Plasmen geschah, wo nicht anders bemerkt ist, durch ein halbstündiges Erwärmen auf 60° C.

Tabelle IV. Kaninchen vom 6. Juni 1902. Gewicht 1700 *g*. — Impfung mit Typhus Z.

Art des Serums	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6 Stunden	Nach 24 Stunden
Inaktives Serum	2768	3280	6872	∞	∞
Inaktives Serum + 1% $MgSO_4$	2118	4056	∞	∞	∞
Inaktives Serum + 3% $MgSO_4$	1982	3689	∞	∞	∞
Inaktives Serum + 5% $MgSO_4$	1867	3857	∞	∞	∞

Es geht also aus diesen Versuchen hervor, daß der Zusatz von 1—5% Magnesiumsulfat zu inaktivem Kaninchenserum die Entwicklung der Typhusbacillen nicht nur nicht hemmt, sondern sie sogar fördernd beeinflußt, indem nach dem Salzzusatze zum Serum bereits auf der dritten Platte (nach vier Stunden) eine unzählbare Anzahl von Kolonien vorhanden ist, während in dem inaktivierten Serum allein dieses Verhältnis erst nach sechs Stunden (auf der vierten Platte) eintrat. Es stehen diese Befunde in voller Übereinstimmung mit den Angaben von *Finckh*[1]) (und von anderen), der nach Zusatz von 2% Magnesiumsulfat zum aktiven Kaninchenserum eine derartige Beförderung des Wachstums von Typhusbacillen fand, daß die baktericide Wirkung des Serums nicht mehr zum Ausdrucke kam. Wir haben, wie die folgenden Tabellen zeigen, die gleiche Erfahrung mit dem Magnesiumsulfatplasma gemacht, die übrigens auch bereits bei *Nissen*[2]) betont, von ihm aber auf eine durch den Salzzusatz be-

darauf hingewiesen werden, daß die Ursache der Gerinnung unter diesen Verhältnissen auch in einem anderen Umstande gelegen sein kann. Zahlreiche der verwendeten Mikroben (Typhus, Coli etc.) sind exquisite Säurebildner, und es kann daher in dem mit ihnen geimpften Plasma infolge Neutralisation des Plasmas durch die von vornherein vorhandene Fermentmenge Gerinnung im Thermostaten eintreten, ganz analog, wie das auch bei der Fermentprobe nach *Floresco* vor sich geht. Eine direkte Prüfung dieser Frage wurde vorläufig nicht vorgenommen.

[1]) Aufhebung der sogenannten baktericiden Wirkung des Blutserums durch Zusatz von Nährstoffen. Inaugural-Dissertation. Tübingen 1902, S. 16 f.

[2]) A. a. O., S. 503.



dingte Aufhebung der Leukocytenspaltung durch das Salzplasma zurückgeführt wird.

Zunächst zeigt die folgende Tabelle V, bei welcher es sich um das Serum eines jungen Kaninchens mit nur geringer baktericider Wirkung handelt, daß auch hier der Salzzusatz zum Serum ein unbeschränktes Wachstum der Typhusbacillen veranlaßt. Über die Wirkung des Magnesiumsulfatplasma geben die Tabellen V bis XII noch weiteren Aufschluß.

Tabelle V. Kaninchen vom 23. Juni 1902. Gewicht 470 *g*. — Impfung mit Typhus Z.

Art des Serums	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6 Stunden	Nach 24 Stunden
Aktives Serum	9856	7488	960	∞	∞
Aktives Serum + 2·3% $MgSO_4$	8757	9113	∞	∞	∞

Es geht also aus diesen Versuchen hervor, daß im Magnesiumplasma vom Hund, Kaninchen und Affen, deren zugehörige Normalsera deutliche baktericide Wirkung zeigen, eine Behinderung des Wachstums von Typhusbacillen nicht besteht. Im Magnesiumplasma von Gans und Ente ist jedoch die baktericide Wirkung gegen Typhus, wenn auch schwächer als im zugehörigen Normalserum, erhalten. Da nun das Vogelplasma und Vogelserum mancherlei Besonderheiten gegenüber dem Säugerplasma und Serum aufweist, so sollen hier zunächst nur die Verhältnisse dieser beiden letzteren erörtert werden; es wird später sich noch die Gelegenheit ergeben, auf die Erscheinungen im Vogelblute im Zusammenhange einzugehen.

Übereinstimmend zeigen nun die Versuche am Hunde, Kaninchen und Affen — auch an Meerschweinchen wurden ganz analoge Beobachtungen gemacht —, daß Zusatz von $MgSO_4$ zum aktiven Serum in dem dem Magnesiumplasma entsprechenden Konzentrationsverhältnisse die Baktericidie des Normalserums sofort zum Verschwinden bringt, womit ein Hinweis dafür gegeben ist, daß das Fehlen der Baktericidie im Magnesiumplasma nicht auf das Fehlen der gleichen Erscheinung im Plasma des strömenden Blutes bezogen werden darf.

Die Unwirksamkeit des Magnesiumplasma gegen Typhusbacillen kann nun entweder dadurch bedingt sein, daß infolge Anwesenheit von schwefelsaurer Magnesia im Plasma so günstige Ernährungsbedingungen für die Mikroben geschaffen werden, daß die Wirkung der supponierten Alexine nicht zum Ausdrucke kommt, ähnlich wie

Tabelle VI. 27. Juni 1902. Hund, 8 *kg*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serums	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Magnesiumplasma (2·3% $MgSO_4$)	6446	8256	8720	28276	∞	1 : 2. Nach 45 Minuten mi, nach 3 Stunden ma und mi Haufen	F. VI
Aktives Normalserum	2920	1152	192	83	12056	1 : 2. Nach 45 Minuten mi, nach 3 Stunden ma und mi Haufen	F. II
Aktives Serum + 2·3% $MgSO_4$	5018	6842	8416	17280	∞	1 : 2. Nach 3 Stunden ma und mi Haufen	—
Inaktives Serum (1 Stunde 60°)	3840	4416	18276	∞	∞	1 : 2. Nach 20 Stunden mi schwach	F. VI
Inaktives Serum (1 Stunde 60°) + 2·3% $MgSO_4$	5612	6928	24192	∞	∞	1 : 2. Nach 20 Stunden mi schwach	—

Tabelle VII. 2. Juli 1902. Hündin, 6 *kg*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serums	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6 Stunden	Nach 24 Stunden	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Magnesiumsulfatplasma (2·3% $MgSO_4$)	11971	12260	15179	∞	∞	1 : 2. Nach 6 Stunden nur mi Haufen	F. VI
Aktives Normalserum	7232	2368	492	1151	∞	1 : 2. Nach 30 Minuten ma Haufen. Nach 20 Stunden Sedimentierung	F. II
Aktives Serum + 2·3% $MgSO_4$	6817	4952	10112	∞	∞	1 : 2. Wie vorausgehend	—
Aktives Serum + 1·15% $MgSO_4$ [1]	7110	8645	—	11576	∞	1 : 2. Wie vorausgehend	—
Inaktives Serum (1 Stunde 60°)	7741	9156	∞	∞	∞	1 : 2. Nach 20 Stunden mi Haufen schwach.	F. IV
Inaktives Serum (1 Stunde 60°) + 1·15% $MgSO_4$ [1]	7279	7415	12658	∞	∞	1 : 2. Wie vorausgehend	—

[1] Da nach den Berechnungen von *Bunge* (Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie. Leipzig 1887, S. 216) in 100 *g* defibrinierten Blutes circa 50% (56·6%) Serum enthalten sind, so wurde in zahlreichen Kontrollversuchen nicht die ganze, sondern nur die halbe Menge der zum Gesamtblute zugesetzten Substanz zum Serum hinzugefügt.

Tabelle VIII. 3. Mai 1902. Kaninchen, 1200 *g*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serums	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6½ Stunden	Nach 24 Stunden	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Magnesiumplasma	3712	5216	18270	∞	∞	V. 0. Nach 30 Minuten ma Haufen, nach 20 Stunden Sedimentierung	F. VI
Aktives Normalserum	4352	1254	2	0	0	V. 0. Wie vorausgehend	F. I
Aktives Serum + 1·15% $MgSO_4$	4191	5287	8420	14732	∞	V. 0. Wie vorausgehend	—

Tabelle IX. 9. November 1902. Macacus hamadryas. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serums	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Magnesiumplasma (2·3% $MgSO_4$)	2418	4198	12120	∞	∞	37°	V. 1:4 und 1:0. Agglutiniert weder Typhus S. noch Cholera Kr.	F. VI. Nach *Floresco* Gerinnung nach 20 Stunden
Normalserum	2357	1408	18	2	0	37°	V. 1:4 und 1:0. Agglutiniert weder Typhus S. noch Cholera Kr.	F. II
Inaktives Serum (1 Stunde 56°)	2417	7112	14720	∞	∞	37°	V. 1:4 und 1:0. Agglutiniert weder Typhus S. noch Cholera Kr.	F. V

Tabelle X. 30. September 1902. Alte Gans. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serums	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6½ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Magnesiumplasma (2·3% $MgSO_4$)	6297	1211	89	4	0	37°	—	F. VI
Normalserum	7085	115	0	0	0	37°	V. 1:4. Nach 2 Stunden ma und mi Agglutination, nach 15 Stunden Sedimentierung	F. II
Normalserum + 1·15% $MgSO_4$	6971	3589	10	0	0	37°	—	—



Tabelle XI. 25. Juni 1902. Ausgewachsene Ente. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serums	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Magnesiumplasma (2·3% $MgSO_4$)	17280	16000	256	48	5872	37°	V. 1:2. Agglutination ma nach 10 Minuten, später starke Klärung und Sedimentierung	F. VI. Nach *Floresco* Gerinnung nach 20 Stunden (Verd. 1:5)
Normalserum	14400	1600	15	0	0	37°	V. 1:2. Wie vorausgehend	F. II
Normalserum + 2·3% $MgSO_4$	16704	14872	224	109	∞	37°	V. 1:2. Wie vorausgehend	—
Inaktives Serum (½ Stunde 60°)	17280	19118	∞	∞	∞	37°	V. 1:2. Sehr üppiges Wachstum, ohne Agglutination.	F. IV
Inaktives Serum (½ Stunde 60° C.) + 2·3% $MgSO_4$	19972	20530	∞	∞	∞	37°	V. 1:2. Wie vorausgehend	—

Tabelle XII. 16. Juni 1902. Ausgewachsene Gans. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serums	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6½ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Magnesiumplasma (2·3% $MgSO_4$)	2212	1364	204	172	∞	37°	V. 1:4 und 1:0. Agglutination auch nach 20 Stunden nicht nachweisbar	F. VI
Normalserum	2197	26	0	0	0	37°	V. 1:4 und 1:0. Nach 30 Minuten ma und mi sehr deutliche Flockenbildung	F. II. Nach *Floresco* tritt Flockenbildung nach ½ Stunde ein (37°)
Normalserum + 1·15% $MgSO_4$	2362	320	96	1	0	37°	—	—
Inaktives Serum (½ Stunde 60°)	2171	1920	5760	14400	∞	37°	V. 1:4. Nach 20 Stunden ma und mi Agglutination	F. VI. Nach *Floresco* tritt Flockenbildung bei 37° n. 20 Stunden ein
Inaktives Serum (½ Stunde 60°) + 1·15% $MgSO_4$	2170	3496	4800	17280	∞	37°	—	—

das *Buchner* [1]) bereits in seinen ersten Arbeiten für hämoglobinhaltige Blutsera angenommen hatte, während *Finkh* [2]), ohne Anerkennung der Alexine, die Wirkung des Magnesiumsulfates ausschließlich auf die Verbesserung der Ernährungsbedingungen für die Bakterien bezieht, welche das Blutserum durch den Zusatz von schwefelsaurer Magnesia in bestimmter Konzentration erfährt. Oder aber die Unwirksamkeit kann dadurch bedingt sein, daß der Zusatz von Magnesiumsulfat zum Plasma die in demselben supponierten wirksamen Körper (Alexine) entweder direkt zerstört oder in irgend einer anderen Weise ausschaltet, was von *v. Lingelsheim* [3]) bereits angenommen worden war. [4])

Um der Entscheidung dieser Frage näher zu kommen, wurde in einer besonderen Versuchsreihe das Magnesiumplasma von Kaninchen und Hunden der verlängerten Dialyse (1—3 Tage) gegen 1% Kochsalzlösung im Eisschranke unterzogen. Da bei diesem Verfahren nach den Beobachtungen von *Buchner* [5]) die baktericide Wirkung der supponierten Alexine nicht verloren geht, so hätte das Verhalten der Baktericidie nach der verlängerten Dialyse des Salzplasma immerhin einigen Aufschluß über die Abhängigkeit derselben von dem zugesetzten Salze oder von anderen, im Plasma selbst enthaltenen Momenten gewährt.

Indessen schlugen diese Untersuchungen, trotz mannigfacher Variation der Versuchsbedingungen, völlig fehl, weil in dem Salzplasma, das 1—2 Tage der Dialyse gegen 1%ige Kochsalzlösung ausgesetzt worden war, stets Gerinnung [6]) eintrat, womit dann aus naheliegenden Gründen die Beobachtung abgebrochen werden mußte. So unbrauchbar nun infolge dessen diese Untersuchungen auch für die Erklärung der Aufhebung der Baktericidie im Magnesiumsulfatplasma sind, so lieferten sie doch anderseits eine Bestätigung der bereits

[1]) Archiv für Hygiene. 1890, Bd. X, S. 144 f.

[2]) l. c.

[3]) Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. 1901, Bd. XXXVII, S. 131.

[4]) Auf die näheren, diesen Gegenstand betreffenden Beobachtungen von *v. Baumgarten*, *Walz*, *Finkh* (vergleiche Literaturangaben daselbst) und auf die von dieser Seite gegebene Auffassung derselben soll an dieser Stelle nur hingewiesen werden.

[5]) Zentralblatt für Bakteriologie etc. Bd. V und VI.

[6]) In einem daraufhin gerichteten Versuch (20. Oktober 1902) hatte es sich gezeigt, daß alle Proben, die länger als 15 Stunden dialysiert worden waren, entweder beim Herausnehmen aus dem Dialysator bereits geronnen waren oder kurze Zeit darauf bei Zimmertemperatur spontan gerannen.

anderweitig begründeten Anschauung, daß auch das Salzplasma fibrinfermenthaltig ist. Denn der Eintritt der Gerinnung in dem dialysierten Plasma kann nur dahin gedeutet werden, daß nach der Entfernung der die Gerinnung behindernden Salzmenge durch Dialyse, die in dem zurückbleibenden salzärmeren Plasma nun zur Wirksamkeit gelangenden Gerinnungsbedingungen, mithin auch das Ferment, Gerinnung veranlassen, daß mithin das Ausbleiben der Gerinnung im »Salzplasma« nicht als ein Beweis für die Abwesenheit von Fibrinferment angesprochen werden kann.

Analoge Dialysierversuche, die am Normalserum mit und ohne Zusatz von 2·3% $Mg\,SO_4$ vorgenommen wurden, hatten mit Bezug auf die baktericiden Erscheinungen das folgende Ergebnis, wobei zu bemerken ist, daß das Dialysat des Salzserum (und des Salzplasma in den vorausgehenden Versuchen) stets auf Schwefelsäure und auf Magnesia geprüft wurde; nach dreitägiger Dialyse waren in demselben nur noch Spuren von Schwefelsäure, aber keine Magnesia mehr nachweisbar (siehe Tabellen XIII und XIV).

Diese Versuche zeigen also, daß in dem mit schwefelsaurer Magnesia versetzten aktiven Normalserum die baktericide Wirkung auch dann nicht mehr wiederkehrt, wenn nach protrahierter Dialyse gegen 1%ige Na Cl-Lösung das dem Serum zugesetzte Salz gewiß bis auf Spuren aus demselben wieder entfernt worden war, während eine eben so lange Dialyse des Normalserums für sich allein gegen 1%ige Na Cl-Lösung die baktericide Wirkung desselben so gut wie gar nicht beeinflußt. Daraus geht mit großer Wahrscheinlichkeit hervor, daß nicht die Anwesenheit des Salzes als solches die baktericide Wirkung des Serums durch Schaffung besserer Ernährungsbedingungen für die Bakterien aufhebt, sondern daß andere Verhältnisse hierbei in Betracht kommen müssen, die genauer allerdings nicht verfolgt wurden, unter welchen aber doch wohl eine Inaktivierung, vielleicht auch eine Vernichtung der im Serum supponierten Alexine durch das Magnesiumsulfat vor allem in Betracht gezogen werden müßte, eine Aufhebung der baktericiden Wirkung, welche auch durch möglichst vollständige Entfernung des Salzes aus dem Serum für sich allein nicht restituiert wird. Ob eine Restituierung (Reaktivierung) hier überhaupt noch eintreten kann, muß durch eigene Versuche entschieden werden.

Was nun die Agglutination von Typhusbacillen im Magnesiumsulfatplasma anbelangt, so sei nur kurz darauf hingewiesen, daß dieselbe im Vergleiche zu derselben Erscheinung im zugehörigen Normalserum meistens abgeschwächt vorhanden war, also keinesfalls in derselben Weise vernichtet wurde, wie wir dies bezüglich der baktericiden

Tabelle XIII. 3. November 1902. Kaninchen, 650 *g*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serums	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 3 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden
Normalserum	5184	1836	42	3	0
Normalserum + 2·3% $MgSO_4$	5371	6115	12251	∞	∞
Normalserum + 1·15% $MgSO_4$	5092	6203	10921	∞	∞
Normalserum + 2·3% $MgSO_4$ 3½ Tage dialysiert	2752	4224	10712	∞	∞
Normalserum 3½ Tage dialysiert	3151	2117	181	67	0

Tabelle XIV. 11. November 1902. Kaninchen, 1270 *g*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serums	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden
Normalserum	7168	7296	896	424	∞
Normalserum + 2·3% $MgSO_4$	6208	7232	∞	∞	∞
Normalserum + 2·3% $MgSO_4$ 18 Stunden dialysiert	5928	3584	∞	∞	∞
Normalserum 18 Stunden dialysiert	6171	5260	920	517	∞
Normalserum + 2·3% $MgSO_4$ 38 Stunden dialysiert	3328	3968	12719	∞	∞
Normalserum 38 Stunden dialysiert	3719	2125	917	126	∞
Normalserum + 2·3% $MgSO_4$ 52 Stunden dialysiert	4160	2880	10914	∞	∞
Normalserum 52 Stunden dialysiert	5071	3950	1760	721	∞

Wirkung im Salzplasma und Salzserum feststellen konnten. Manchmal war, namentlich bei Kaninchen, eine Abschwächung der Agglutination im Salzplasma gegenüber dem Normalserum überhaupt nicht zu konstatieren. Diese Differenz der Baktericidie und der Agglutination im Magnesiumplasma weist wohl mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine differente Grundlage, mithin auf differente, die Baktericidie einerseits und die Agglutination anderseits bedingende Verhältnisse hin.

Die Abschwächung der Agglutination im Salzplasma trat namentlich beim Hunde (Tabelle VI und VII) zu Tage, während bei den beiden untersuchten Affen (vgl. Tabelle IX) eine Agglutination von

Typhusbacillen weder im Normalserum noch im Salzplasma zu erzielen war, die jedoch beide sich als stark baktericid erwiesen. Bei der untersuchten Ente (Tabelle XI) und Gans (Tabelle X und XII) blieb hinwiederum die baktericide Wirkung des Salzplasma (im Gegensatze zum Säugetierblute) erhalten, während die Agglutination im Salzplasma der Gans vernichtet, in jenem der Ente unverändert erhalten war. Man ersieht daraus, wie verschiedenartig diese beiden Vorgänge, Baktericidie und Agglutination, im Salzplasma verschiedener Tiere beeinflußt werden können, was wohl als Stütze der oben erwähnten Auffassung angesehen werden kann.

Das Bild der Agglutination ist übrigens weder makro- noch mikroskopisch im Salzplasma gegenüber dem Normalserum wesentlich verändert; in einzelnen Fällen, namentlich bei abgeschwächter Agglutination im Salzplasma, konnte zwar konstatiert werden, daß die agglutinierten Mikroben bei der Untersuchung im hängenden Tropfen nicht jenen charakteristischen Glanz zeigen, der im Serum so deutlich hervortritt, doch möchten wir diesem Umstande zunächst eine größere Bedeutung nicht beilegen. In chemischer Beziehung scheint nach unseren Erfahrungen, soweit die Desagglutination durch Wärme, Säuren, Alkalien etc. in Betracht kommt, eine wesentliche Differenz zwischen der Agglutination im Salzplasma und im Normalserum nicht vorzuliegen.

Es bedarf wohl keiner näheren Begründung, daß die Anwesenheit der Agglutination im Salzplasma gewisser Tiere nicht als Beweis dafür angesehen werden kann, daß auch dem natürlichen Plasma des strömenden Blutes dieser Tiere agglutinierende Eigenschaft zukommen müsse. Es ist früher bereits darauf hingewiesen worden, daß das Salzplasma dem Normalplasma nicht gleichgestellt werden kann, weshalb auch die Wirkungen des Salzplasma nicht so ohne Weiteres auf das Normalplasma übertragen werden dürfen. Dazu kommt noch, daß bei einzelnen Tieren (Gans, Tabelle XII) die Agglutination im Salzplasma fehlt, während sie im Normalserum deutlich vorhanden ist, ein Umstand, der mit einer supponierten Präexistenz der Agglutination im strömenden Normalblute anderer Tiere in direktem Widerspruche stehen würde.

Die Untersuchungen am Magnesiumplasma haben mithin folgendes ergeben:

1. Im Salzplasma ist eine baktericide Wirkung gegen Typhusbacillen nicht nachweisbar.

2. Das Fehlen der baktericiden Wirkung im Salzplasma ist kein Beweis dafür, daß auch im Normalplasma (des strömenden Blutes) eine solche Wirkung nicht vorhanden ist.

3. Das Salzplasma ist (wenn auch nur schwach) fibrinfermenthaltig und kann daher nicht mit dem Normalplasma des Blutes identifiziert werden.

4. Die Aufhebung der baktericiden Wirkung im Blutserum durch Magnesiumsulfat ist nicht durch die Anwesenheit des Salzes als solchen, sondern wahrscheinlich durch eine Einwirkung des Salzes auf die supponierten Alexine (Komplemente, Cytasen) des Serums bedingt.

5. Die Agglutination kann im Salzplasma unverändert erhalten sein, sie kann aber auch fehlen oder doch mehr minder abgeschwächt sein. Die Anwesenheit der Agglutination im Salzplasma ist kein Beweis dafür, daß auch das unter normalen Verhältnissen strömende Blut agglutinierende Eigenschaften besitzt.

b) Kochsalzplasma.

Um die Blutgerinnung durch Kochsalzzusatz zu verhindern, ist bekanntlich eine verhältnismäßig große Salzmenge, und zwar das gleiche Volum einer 10%igen Lösung nötig.[1]) Ein auf diese Weise hergestelltes Kochsalzplasma vom Kaninchen war jedoch deutlich hämoglobinhaltig und wies auch durch seinen niedrigeren Alkalescenzgrad (+ 0·06% NaOH) gegenüber dem vom gleichen Tiere hergestellten Magnesiumplasma (+ 0·09% NaOH) und Serum (+ 0·110% NaOH, vgl. oben S. 236) auf mit Alkalescenzabnahme einhergehende stoffliche Veränderungen im Kochsalzplasma hin, als deren Ausdruck wohl der Erythrocytenzerfall angesehen werden darf. Außerdem trat im unverdünnten und im verdünnten (1 : 2 bis 1 : 4) Kochsalzplasma nach Impfung mit Typhusbacillen nicht selten Gerinnung nach 1—2stündigem Aufenthalte im Thermostaten ein, wodurch jede weitere Beobachtung unmöglich gemacht wurde; wir haben im vorausgehenden bereits auf analoge Vorkommnisse in manchen Plasmen hingewiesen.

In diesem und analogen Versuchen mußte vor allem der hohe Fibrinfermentgehalt des Kochsalzplasma berücksichtigt werden, der sogar höher als jener des zugehörigen Normalserums sein konnte. Gewiß wird wohl dieser hohe Fermentgehalt in Zusammenhang gebracht werden dürfen mit dem reichlichen Zellenzerfall, der in diesem Plasma schon auf Grund seines Hämoglobingehaltes angenommen werden mußte. Da es nun bei mehrfacher Änderung des Salzzusatzes

[1]) Vgl.: *Freund*, Die Gerinnung des Blutes, in *v. Limbecks* Grundriß der klinischen Pathologie des Blutes. Jena 1896, S. 179.



in dieser Versuchsreihe nicht gelang, ein fermentärmeres Kochsalzplasma herzustellen, so ist dasselbe für den verfolgten Zweck als völlig unbrauchbar zu bezeichnen.

Tabelle XV. 11. Juli 1902. Kaninchen, 1630 *g*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serums	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach $6^1/_2$ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Kochsalzplasma hämoglobinhaltig	4117	4071	512	352	∞	37°	V. 0. Nach 4 Stunden ma sehr deutliche Agglutination	F. II
Normalserum	4864	1600	66	37	—	37°	V. 1 : 4. Nach $^1/_2$ Stunde ma und mi sehr deutliche Agglutination	F. I
Inaktives Serum ($^1/_2$ Stunde 60°)	4608	4928	16000	∞	∞	37°	V. 0. Agglutination 0	F. III

(Fortsetzung folgt.)

(Aus dem Landes-Krankenhause in Klagenfurt.)

Ein Fall von Haemangioma hepatis. Heilung durch Exstirpation.

Von

Dr. Karl Pichler,
Vorstand der inneren Abteilung.

Bei Obduktionen findet man bekanntlich in der Leber sehr häufig oberflächlich und im Inneren Hämangiome; man könnte diese Gebilde geradezu als die häufigste primäre Lebergeschwulst bezeichnen, wäre nicht ihre Geschwulstnatur noch strittig. Klinisches Interesse erregen diese kleinen, meist unter Haselnußgröße stehenden, das Organ höchstens flach vorbuckelnden Tumoren nicht. Die Bemerkung von *Frerichs*[1]: »Ich weiß von keinem Falle, in welchem sie lokale oder allgemeine Störungen veranlaßt hätten«, wiederholt *Hoppe-Seyler*[2] fast mit den Worten: »Die Leberangiome haben im allgemeinen keine klinische Bedeutung. Sie stellen meist einen zufälligen Sektionsbefund dar.«

Ein Fall wie derjenige von *Borst*[3]-*v. Haefen*[4], in welchem ein kleinfaustgroßes Cavernom der Leber die Gallenblasenwandung in sich einbezogen hatte und zu gewaltiger tödlicher Hämorrhagie einerseits in die Blasenhöhle, anderseits in die freie Bauchhöhle geführt hatte, wird kaum so bald wieder beobachtet werden.

Daß selbst sehr reichliche Lebercavernome oder sehr umfängliche einzelne (solitäre), indem sie die Masse des normalen Lebergewebes vermindern[5], eine den Gesamtstoffwechsel schädigende Ein-

[1]) *Frerichs*, Klinik der Leberkrankheiten. 1861, 2, 214.

[2]) *Quincke*, *Hoppe-Seyler*, Leberkrankheiten in Nothnagels Handbuch. 1899, Bd. XVIII, 1. Teil, 434.

[3]) *Borst*, Die Lehre von den Geschwülsten. I. 192. Wiesbaden 1902, Bergmann.

[4]) *v. Haefen*, Inaugural-Dissertation. Würzburg 1898.

[5]) Nach *Virchow* (Citat bei *Borst*, l. c, S. 188) substituiert das Cavernom meist nur zu Grunde gegangenes Lebergewebe; *Ribbert* ist allerdings anderer Meinung (siehe Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. 1901, S 472).



wirkung, eine Hepatargie *(Quincke)* hervorrufen sollten. ist noch nicht beobachtet worden.

Das klinische Interesse des inneren Arztes wie des Chirurgen haben in den letzten Jahren solche Lebercavernome erregt, welche, geschwulstartig gewuchert, Druckwirkungen auf die Nachbarorgane ausübten und darum schon bei Lebzeiten des Kranken sich bemerkbar machten und zu erfolgreichem chirurgischen Eingreifen Anlaß gaben.

Bei der Seltenheit solcher Beobachtungen teile ich — aus äußeren Gründen etwas verspätet — folgenden auch diagnostisch lehrreichen Fall mit.

Die 37jährige Th. Gr. wurde am 31. August 1899 der Abteilung vom Kollegen Dr. *Schmeger* behufs allfälliger operativer Entfernung einer Geschwulst der Oberbauchgegend überwiesen.

Die Anamnese ergab: Keine hereditäre Belastung; sechs gesunde Geschwister, sechs in frühester Kindheit verstorben. Die Frau war »immer mehr kränklich«; in der Pubertätszeit bleichsüchtig; vor drei Jahren Gelenksrheumatismus. Häufig Kopfschmerzen. Die Menstruation war früher immer unregelmäßig, seit zwei Jahren geregelt. Neun Geburten, die erste mit 20 Jahren; sieben Kinder leben und sind gesund; das erste und dritte wurden abortiert.

Seit etwa einem halben Jahre merkt die Frau in der rechten Oberbauchgegend einen harten Körper, der langsam, aber stetig an Größe zunimmt. Die Geschwulst verursachte nur zweimal vorübergehende Schmerzen; einmal, vor drei Wochen, erfolgte hierbei heftiges Erbrechen. Appetit und Verdauung sind nicht beeinflußt worden. Auch will die Frau nicht merklich abgemagert sein. Nur sei sie bei den häuslichen Arbeiten im Bücken durch die Geschwulst behindert und verlangt daher deren Entfernung.

Wir erhoben folgenden Befund:

Mittelgroße, mäßig kräftige, magere Frau; 47·5 *kg* Körpergewicht. Haut an den von den Kleidern freien Stellen gebräunt; kein Ikterus. Schleimhäute nicht blaß. An beiden Beinen etwas chronisches Ekzem. Nirgends an Haut oder Schleimhäuten Zeichen von Syphilis. Pupillen gleich weit, enge, prompt reagierend. In der Mundhöhle nichts Besonderes. Nirgends Lymphdrüsenschwellungen. Am Halse mäßige knotige Struma. Brustkorb lang, ziemlich schmal, flach. Herzbefund bis auf ein leises begleitendes systolisches Spitzengeräusch normal. Puls ruhig, wenig gefüllt. Atmung ruhig; Perkussionsschall beiderseits über den Lungen in gewöhnlicher Ausdehnung, laut; Vesikuläratmen ohne Nebengeräusche.

Unterleib im allgemeinen schlaff, ist nach rechts und oben vom (gewöhnlich beschaffenen) Nabel kugelig vorgewölbt; die höchste Kuppe findet sich etwa 3 *cm* nach rechts vom Nabel. Dieser Vorwölbung entspricht ein auf zwei Faustgrößen zu schätzender, unter den Bauchdecken befindlicher Tumor, der bei mittlerer Atemstellung über einen Querfinger die Nabel-

horizontale nach abwärts überschreitet, nach rechts bis zur verlängerten Papillarlinie reicht, nach links mit seinem oberen Anteile die Mittellinie überschreitet. Der Tumor ist oberflächlich völlig glatt und ist gleichmäßig prall gespannt; Fluktuation nicht nachzuweisen. Er besitzt eine ausgesprochene respiratorische Verschieblichkeit; er läßt sich unten und seitlich deutlich umgreifen, oben nicht. Passiv ist er nach rechts hin wenig verschieblich; dagegen ausgesprochen nach links und oben, so daß er teilweise bis unter den linken Rippenbogen hinein gedrängt werden kann. Auch bei der Linkslagerung fällt er in diese Stellung. Die Palpation und Verschiebung des Tumors sind schmerzlos.

Der scharfe Leberrand läßt sich zu beiden Seiten vom Tumor sicher nachweisen, über demselben nicht; der Rand des linken Lappens läßt sich auf den Tumor übergehend verfolgen; an der Leberoberfläche keine Höcker. Die rechte Niere ist deutlich zu tasten, ebenso die linke, hochstehend.

Der Magen steht tief, mit der kleinen Kurvatur wenig oberhalb des Nabels. Bläht man den Magen auf, so rückt die Geschwulst nach rechts und aufwärts. Auch am Magen kein Tumor zu tasten. Die Milz steigt bei tiefem Einatmen in der Rückenlage bis zum Rippenbogen; sie ist etwas dicker und härter.

Rückwärts: Wirbelsäule gerade; rechte untere Brusthälfte etwas ausgedehnt. Lungengrenzen erweitert. Auch rückwärts reines Atmen.

Genitalbefund (erhoben von Dozenten Dr. *Knapp*, Prag): Uterus gewöhnlich groß, nach allen Richtungen frei beweglich. Rechte Tube kleinfingerdick, geschlängelt, dem Uterus anliegend; links normale Verhältnisse.

Im Harne weder Eiweiß noch Zucker.

Eine Probepunktion, welche an der Kuppe des Tumors an zwei Stellen vorgenommen wurde, ergab nur wenige Tropfen einer blutig gefärbten Flüssigkeit; in dieser fanden sich neben amorphem rotbraunem Pigment einzelne und in Gruppen stehende farblose nadelförmige Kristalle[1]) sowie Blutzellen.

Die diagnostischen Erwägungen, zu denen der Fall Anlaß gab, waren verhältnismäßig einfache. Es konnte, nachdem die rechte Niere deutlich getrennt von der Geschwulst getastet wurde, nur ein von der Leber ausgehender oder mit ihr in nächster Nachbarschaftsbeziehung stehender Tumor sein.

Gegen die Annahme einer vergrößerten Gallenblase, mit welcher die Wachstumsrichtung ziemlich übereinstimmte, sprach die mediane Lage und die fehlende Verschieblichkeit nach rechts ebensosehr als die beträchtliche Verschieblichkeit nach links; auch fehlte die bei Hydrops der Gallenblase meist nicht vermißte Gallensteinanamnese.

[1]) Über die Natur dieser Kristalle, welche ich wiederholt bei Leberpunktionen in die Spritze bekam, kann ich keine Auskunft geben.



Da wir trotz vielen Bemühens den Leberrand über der Geschwulst nicht fortlaufend nachweisen konnten, nur von links her auf sie übergehend fanden, so schien die Annahme einer Cyste im kleinen Netze unwahrscheinlich.

Wir stellten daher die Diagnose auf eine gutartige, höchstwahrscheinlich cystische Geschwulst der Leber.

Die Annahme eines Echinococcus cysticus, der ja, wenn auch seltener, an der Leber in recht verschieblichen, der Gallenblase gleichenden, auch gestielten Geschwülsten vorkommt [1]), hatte für sich wenig Wahrscheinlichkeit, da hier zu Lande — und die Frau hatte die engeren Landesgrenzen nie verlassen — dieser Parasit zu den größten Seltenheiten zählt. Die Probepunktion ließ uns endlich mit Sicherheit einen cystischen Tumor ausschließen; ihr Ergebnis, Lebersaft, erlaubte uns nur den Schluß, daß über der Kuppe der Geschwulst Lebergewebe liege; da wir beim Zurückziehen der Nadel in verschiedenen Ebenen ansaugten, so konnten wir über die Dicke dieser Schichte von Lebergewebe nichts aussagen.

Nach dem Gesagten glaubten wir berechtigt zu sein, der Frau die operative Entfernung der Geschwulst vorschlagen zu dürfen, und verlegten sie daher am 9. September auf die chirurgische Abteilung, deren Vorstand, Primararzt Dr. *Smoley,* am 13. desselben Monates die Operation vornahm.[2])

In Chloroformnarkose wurde die Bauchhöhle mittels medianen, 14 *cm* langen Schnittes eröffnet. Der Tumor drängte sich sofort in die Wunde. Man übersah den Ausgang desselben von der Unterfläche des linken Leberlappens; der Tumor hatte eine dunkelblauschwarze Farbe; das große Netz war an einzelnen Stellen mit dem Bauchfellüberzuge der Geschwulst verlötet. Getrennt vom Tumor zeigten sich an der Leberoberfläche (rechter Lappen) da und dort einzelne kleine, scharf begrenzte, nicht erhabene, dunkelrote Flecken. Es ließ sich demnach mit Sicherheit die Diagnose auf Tumores cavernosi der Leber stellen, deren einer die tastbare Geschwulst bildete. Bei dem Ablösen des Netzes kam es zu heftiger Blutung aus den Adhäsionsstellen, welche auch auf Umstechung nicht stand. Der Tumor war breit gestielt; der gut zwei Querfinger dicke, etwa 10 *cm* breite Stiel erschien von gewöhnlichem Lebergewebe gebildet.

Nachdem eine elastische Schlauchligatur behufs Beschränkung der Blutung um den Stiel gelegt worden war, wurde derselbe vor dieser durch zwei Massenligaturen abge-

[1]) Vergleiche hier *Frerichs*, Leberkrankheiten. 2, 235 und Abbildung 15 auf S. 256; letztere entspräche etwa unserer Geschwulst.

[2]) Herr Kollege *Smoley* überließ mir in liebenswürdigster Weise die Krankengeschichte zur Veröffentlichung.

bunden und mittels rotglühenden Thermokauters durchgebrannt. In der Wundfläche wurden hierauf mehrfache Umstechungen vorgenommen und auf diese Weise die Blutung völlig gestillt; über dem Stumpfe wurde das viscerale Bauchfell vernäht. Nach geschehener Toilette des Bauchfelles wurde der Stiel versenkt und die Bauchwunde in üblicher Weise geschlossen; keine Drainage. Leider war der Wundverlauf kein glatter; am zweiten Tage (15. September) stieg die Temperatur auf 38·5° C. Unter Erbrechen trat schmerzhafte Anschwellung des Unterleibes ein; dabei kein Zeichen von Nachblutung. Diese peritonealen Reizerscheinungen von zeitweise bedrohlichem Charakter währten bis zum sechsten Tage nach der Operation (19. September). Von da ab war von Seite des Unterleibes keine Störung mehr zu verzeichnen.

Am zehnten Tage neuerliche Verschlimmerung durch eine katarrhalische Unterlappenpneumonie rechts.

Anfangs Oktober Thrombose der linken Saphenvene. Die Kranke konnte daher erst am 7. November mit geschlossener Bauchnarbe schmerzfrei mit einer Bauchbinde entlassen werden.

Ikterus war während des Heilungsverlaufes nicht aufgetreten.

Die Geschwulst wurde von uns Herrn Hofrat Professor *Chiari* in Prag zur Untersuchung übermittelt, welcher über dieselbe folgenden Befund erstattete, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen besten Dank sage.

Der Tumor hat eine eiförmige Gestalt von 11 *cm* im längeren. 8 *cm* im kürzeren Durchmesser und haftet ihm noch ein kleiner Teil des linken Leberlappens an. An diesem Leberstücke sieht man die durch das Glüheisen gesetzte, halbhandtellergroße Amputationsfläche. Weiter sieht man an der Vorderfläche des Tumors Reste von Adhäsionen desselben an das große Netz, und ist entsprechend der Einreißung einer solchen Adhäsionsstelle eine Ligatur an der Oberfläche des Tumors wahrzunehmen. Der Tumor ist scharf abgegrenzt und von dem Leberperitoneum, unter dem sich auch im Bereiche des Tumors noch kleine inselförmige Reste von Leberparenchym zeigten, überzogen. Sein Durchschnitt bietet überall das Bild eines Tumor cavernosus sanguineus und bestätigte dies auch die mikroskopische Untersuchung. Die verschieden großen, mit Blut gefüllten Hohlräume sind durch bindegewebige Septa, in denen sich reichlich elastisches Gewebe findet, voneinander getrennt. Das an den Tumor angrenzende Leberparenchym zeigt allenthalben zahlreichste, aber nur bis hanfkorngroße weitere Tumores cavernosi, welche sich mikroskopisch entstanden erweisen aus venösen Gefäßen des Pfortadersystemes.[1])

Die Kranke hatte im folgenden Jahre mehrfach durch Nahteiterungen aus der Narbe zu leiden, wie wir von ihrem Arzte in Erfahrung brachten.

[1]) Das Präparat bildet einen Bestandteil des pathologisch-anatomischen Museums der Prager deutschen Universität (unter Z. 5229).



Am 2. Dezember 1902 hatten wir abermals Gelegenheit, unsere Kranke zu untersuchen.

Sie hat inzwischen (Februar 1901) ihr zehntes Kind (ohne Kunsthilfe) entbunden; dasselbe ist kräftig und gesund. In der Schwangerschaft war sie ganz wohlauf; seit der Entbindung hindert die Binde nicht mehr das Vordrängen der Narbe und ist die Frau hierdurch in ihrer Tätigkeit am Felde behindert, hat sie daher nicht mehr angelegt. Im letzten Winter machte die Frau einen mittelschweren Bauchtyphus durch.

Die Untersuchung ergab: Körpergewicht 49·7 *kg*.

An allen Ostien ein mäßig lautes, begleitendes systolisches Geräusch. Puls mäßig beschleunigt, mittel gefüllt. Atmung rascher, Lungengrenzen erweitert; nirgends Zeichen von Katarrh.

Die Bauchnarbe ist 12 *cm* lang; fast ebenso breit klaffen die geraden Bauchmuskeln im Bereiche der Narbe. Im Stehen bildet sich eine mit der Kuppe nach abwärts bis in das Niveau der Symphyse reichende Bauchhernie, deren Prominenz fast 11 *cm* ausmacht. Der Rand des rechten Leberlappens ist scharf, reicht fast bis zur Spina nach abwärts, der des linken etwa in der Höhe des oberen Endes der Narbe. In der Mittellinie tastet man nach links von der deutlich fühlbaren Incisura hepatis eine $^1/_2$ *cm* breite Kante, die Stelle der Lebernarbe; auch diese ist frei verschieblich. Die Leber ist etwas härter, ohne Höcker. Die Milz überragt in Rückenlage den Rippenbogen ein wenig. Beide Nieren tastbar, die rechte hochgradig verschieblich.

Der Magen reicht mit dem Pylorusteil an die Eventration heran.

Einen Vorschlag, die Eventration operativ verkleinern zu lassen, wies die Frau zurück; sie lobt sich bei alledem den jetzigen Zustand gegenüber den Beschwerden vor der Operation.

In der Literatur fand ich von gleichartigen Fällen folgende:

v. Eiselsberg [1]) entfernte bei einer 59jährigen Frau einen fast zweimannsfaustgroßen Tumor, ausgehend von der Unterfläche des rechten Leberlappens, nach hinten von der Gallenblase; extraperitoneale Stielversorgung; glatte Heilung in sieben Wochen. Die Geschwulst wog frisch 470 *g*.

J. Rosenthal [2]) exstirpierte bei einer 41jährigen Frau eine Geschwulst »von der Größe des Kopfes eines zweijährigen Kindes«. Den Ausgangspunkt bildete der Lobulus Spigelii. Extraperitoneale Stielversorgung; Heilung in sechs Wochen; das Wohlbefinden hielt noch 15 Monate nach der Operation an. Die Geschwulst zeichnete sich vor den gewöhnlichen Cavernomen durch reichliche fibröse Maschenzüge aus.

---

[1]) *v. Eiselsberg*, Wiener klinische Wochenschrift. 1893, **6**, 1.

[2]) *J. Rosenthal*, Gazeta lekarska. 1893, **28**, 1178; Deutsche medizinische Wochenschrift. 1897, **23**, 54.



Pfannenstiels[1]) Fall steht der Größe der Geschwulst nach an erster Stelle. Der Tumor wog entblutet $2^1/_2$ *kg*, konnte auf 5 *kg* geschätzt werden. Er entstammte einer 37jährigen Frau; wieder war die untere Leberfläche der Ausgangspunkt, und zwar vorzüglich des linken Lappens, zum Teile auch des Lobus quadratus und Spigelii; extraperitoneale Stielversorgung, beziehungsweise Tamponade. Die begreiflicherweise sehr blutige, eingreifende Operation hatte in den ersten Tagen bedrohlichen Schwächezustand im Gefolge; im Harne traten Eiweiß und Bilirubin durch einige Tage auf; aus der Bauchfistel floß ziemlich viel Galle aus.

Die Rekonvaleszenz wird verzögert durch eine Eiterung an einer Kochsalzinfusionsstelle. Nach zehn Wochen bis auf eine unbedeutende Fistel geheilt.

Drei Jahre später wurde die Fortdauer der Heilung festgestellt; Patientin hatte inzwischen einmal geboren. Eine ziemlich große Bauchhernie beschwerte sie nur wenig in schwerer körperlicher Arbeit.

In jüngster Zeit hat *Dahlgren*[2]) in Upsala[3]) über die erfolgreiche Exstirpation eines etwas mehr als nierengroßen Cavernoms bei einer 33jährigen Frau berichtet. Der Ausgangspunkt war der untere Rand des linken Leberlappens, unmittelbar neben der Incisura interlobaris. Stielversenkung nach Annähung des großen Netzes auf die Leberwunde; glatte Heilung.

König[4]) erwähnt kurz, daß er gelegentlich einer Probelaparotomie ein haselnußgroßes Cavernom mittels Keilschnittes entfernte.

Über den Fall von *Hanks* konnte ich mich nur durch *Dahlgren* (l. c.) und *Pantaloni*[5]) kurz unterrichten; bei einer Frau (Alter?) fand sich eine Geschwulst an der Unterfläche des rechten Lappens. Bei der Probelaparotomie nahm *Hanks* eine Punktion vor, welche Blut ergab. Er schloß die Bauchwunde. Der Tumor (Angiom?) soll auf galvanische Behandlung hin zwei Drittel an Größe eingebüßt haben und die Kranke wieder arbeitsfähig geworden sein.

---

[1]) Siehe die ausführliche Darstellung des Falles durch *Langer*, Archiv für klinische Chirurgie. 1901, **64**, 630.

[2]) *Dahlgren*, Nordisches medizinisches Archiv. 3. Folge, Bd. II, 1. Abteilung (Chirurgie), Nr. **14**, November 1902.

[3]) Als Kuriosum sei eine Bemerkung von *Huß* (Citat bei *Frerichs*, l. c. S. 214) erwähnt, wonach in Schweden die Tumores cavernosi der Leber sehr selten seien.

[4]) *König*, Lehrbuch der speziellen Chirurgie. 1899, 7. Auflage, Bd. II, S. 242.

[5]) *Pantaloni*, Le progrès médical. 1899, **10**, 273.



Keen [1]) hat bei einer 53jährigen Frau ein $7^1/_2$ *cm* breites, $6^1/_2$ *cm* tiefes Leberangiom vom unteren Rande des linken Leberlappens entfernt; extraperitoneale Stielversorgung; Dauerheilung fraglich, da der Fall nach einem Monate veröffentlicht wurde.

Filippini [2]) hat »den linken Leberlappen« wegen eines kopfgroßen Angioms mit Erfolg reseziert.

Birch-Hirschfeld [3]) erwähnt, daß ihm von *Hagedorn* eine primäre Gefäßgeschwulst der Leber übergeben wurde, welche den Umfang eines hochschwangeren Uterus erreicht hatte. *Hagedorn* hatte einen großen Teil des Tumors operativ entfernt. Derselbe erwies sich als typisches Cavernom bei der mikroskopischen Untersuchung.

Aus der Vergleichung der obigen Fälle ergeben sich in klinisch-diagnostischer Beziehung folgende Momente.

Sämtliche Fälle [4]) betrafen Frauen, und zwar jenseits der Pubertät; die Geschwulst wurde stets im geschlechtsreifen Alter bemerkt; ihr Wachstum wurde in einzelnen Fällen ärztlich kontrolliert, war meist ein langsames, auf viele Jahre (bis 15 Jahre) sich erstreckendes; ein Wachstum nach der Menopause fand nach den Angaben der Trägerin im Falle *v. Eiselsbergs* statt. Anderseits scheint bei der Kranken *Rosenthals* und bei der unseren ein rasches Wachstum vorgelegen zu haben. Unsere Kasuistik entspricht einigermaßen der Angabe von *Borst* (l. c., S. 187), daß Blutstauungen und im besonderen Schwangerschaften begünstigend auf die Entstehung und wohl auch das Wachstum der Cavernome einwirken. Sämtliche Frauen, bei denen sich Angaben über die Geschlechtsfunktionen finden, waren Multiparae (*Rosenthal* fünf, *Pfannenstiel-Langer* sechs, *Dahlgren* vier, unsere Kranke neun Geburten). Anderseits konnten weder *Pfannenstiel* noch wir, deren Tumorträgerinnen nach der Operation wieder Entbindungen durchmachten, 15 beziehungsweise 22 Monate danach eine tastbare Lebergeschwulst, ein Rezidiv, auffinden.

Bei der eingangs bereits vermerkten häufigen Multiplizität der Hämangiome, von welcher wir in unserem Falle durch die Autopsie in viva Gewißheit erlangten — auffälligerweise berichten die anderen Operateure nichts von einer solchen Beobachtung — wäre ein Rezidiv leicht möglich gewesen.

---

[1]) *Keen*, Referat im Zentralblatt für Chirurgie. 1899, **26**, 683.

[2]) *Filippini*, Referat im Zentralblatt für Chirurgie. 1901, **28**, 703.

[3]) *Birch-Hirschfeld*, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 5. Auflage, Bd. II, S. 220.

[4]) Den Fall von *König* schließe ich von der Betrachtung aus wegen der Kleinheit der Geschwulst; bei *Filippini* fehlt die Angabe des Geschlechtes des Kranken.



Den Ausgangspunkt der Geschwülste bildete in allen Fällen (nur bei *Filippini* und *Hagedorn* vermisse ich eine nähere Angabe) die untere Fläche des Organes; meist war es der linke Lappen (*Keen, Filippini, Dahlgren,* unser Fall) allein oder vorwiegend *(Langer),* dem die Geschwulst entstammte; bei *Rosenthal* ging sie vom *Spigel*schen Lappen aus; bei *v. Eiselsberg*, *Hanks* vom rechten Lappen.

Die Geschwulst hat trotz breiten Stieles meist eine auffällige Beweglichkeit; bei *v. Eiselsberg* sowohl seitlich als nach hinten, in *Dahlgrens* und unserem Falle stark seitlich; auch die großen Geschwülste *(Rosenthal, Langer-Pfannenstiel)* zeigten eine solche Verschieblichkeit. Über die respiratorische Verschieblichkeit, die allen solchen Tumoren eigen sein muß, ist bei *Dahlgren* nichts erwähnt; unsere Geschwulst bot sie in ausgezeichnetem Maße. Daß eine vielleicht geringe solche Verschieblichkeit bei großen Geschwülsten nicht diagnostisch ausschlaggebend ist, braucht kaum betont zu werden.

Die Konsistenz wird teils als »hart«, »fest« angegeben, in anderen Fällen als prall gespannt, so daß an eine Cyste gedacht wurde (unser Fall); bei *Pfannenstiel* war die Konsistenz verschieden: »deutlich fluktuierend, stellenweise fest«; auch er diagnostizierte mit Wahrscheinlichkeit eine Cyste. Die Oberfläche war teils leicht höckerig, teils glatt, beziehungsweise es konnten die mäßigen Unebenheiten durch die Bauchdecken hindurch nicht getastet werden.

Die Diagnose auf eine Lebergeschwulst wurde anscheinend in keinem Falle sicher gestellt.[1]) Bei den großen Geschwülsten ist eine solche bekanntlich kaum möglich und weise Zurückhaltung am Platze; man wird sich mit *Rosenthal* und *Pfannenstiel* bescheiden müssen, den Ausgangspunkt von dem inneren Genitale auszuschließen; *Pfannenstiel* dachte wegen der vermuteten Cystennatur an das Mesenterium.[2]) *Dahlgren* dachte am ehesten an eine rechtsseitige Wanderniere wegen der großen Verschieblichkeit. *v. Eiselsberg* mußte wegen der Nichttastbarkeit der rechten Niere und verleitet durch anamnestische Angaben über Dysurie an die Niere denken; da er aber eine Brücke zwischen dem Tumor und der Leber zu tasten vermeinte, so

[1]) Über *Keen*, *Filippini* kann ich nichts berichten, da mir die Originalarbeiten nicht zugänglich.

[2]) Auch im Falle *Maresch* (diese Zeitschrift, Bd. IV, Abteilung für pathologische Anatomie, 1903, 39), ein Lymphangiom der Leber betreffend, welches *Hochenegg* aus der Bauchhöhle eines fünfjährigen Mädchens entfernte, konnte die Diagnose des Ausgangspunktes erst während der Operation gemacht werden. Der Riesentumor hatte bis zum Beckeneingang nach abwärts gereicht und durch Herabgedrängtsein des *Douglas*schen Raumes zur Fehldiagnose auf Ovarialcyste Veranlassung gegeben.

ließ er die Möglichkeit eines Zusammenhanges mit diesem Organe offen. Wenn wir mit voller Bestimmtheit eine Geschwulst der Leber diagnostizierten, so war dies dadurch möglich, daß wir den Rand des linken Lappens auf den Tumor verfolgen konnten.

Die Feststellung der Lage des unteren Leberrandes durch Palpation und seine Beziehung zu der Geschwulst erscheint uns der springende Punkt in der Diagnostik solcher und ähnlicher Fälle. Daß die Perkussion keinen Schluß erlaubt und ihre alleinige Berücksichtigung nur zu Täuschungen Anlaß gibt, liegt auf der Hand; der so oft erwähnte »Streifen tympanitischen Schalles zwischen Geschwulst und Leberdämpfung« ist ein völlig trügerisches Zeichen, wie auch der Fall *Pfannenstiels* beispielsweise zeigt.

Terrier und *Auvray* [1]) stellen als Symptom von Lebergeschwülsten auf: Die Dämpfung setzt sich unmittelbar in die der Leber fort. Richtig soll es heißen: Die Dämpfung kann sich unmittelbar fortsetzen; ein tympanitischer Streifen zwischen beiden Dämpfungen spricht bei gestielten Tumoren, auch Schnürlappen, nicht gegen einen Zusammenhang.

Daß Ikterus in keinem Falle vorhanden war, ist nach der Histologie der Cavernome verständlich. Die Möglichkeit, den Lebertumor vor der Operation als Blutgefäßgeschwulst zu erkennen, wie dies *Langer* (l. c., S. 647) andeutet, möchten wir gering anschlagen. Bei der Häufigkeit, mit welcher kleine Inseln von normalem Lebergewebe in den Hämangiomen vorkommen [2]), kann die Probepunktion Lebersaft fördern, wie dies uns tatsächlich geschah. Aber selbst reines Blut könnte die Diagnose auf Hämangiom unseres Erachtens nicht erlauben.

Über die Technik zu sprechen, enthalten wir uns als Nichtchirurg und bemerken nur, daß *Dahlgren*, welcher gleich *Smoley* in unserem Falle den Leberstumpf versenkte, keine Störungen im Heilungsverlaufe erlebte; die übrigen Fälle wurden extraperitoneal behandelt.

Wenn nach drei Jahren eine so bedeutende Bauchwandhernie entstanden ist, so wirken hierbei verschiedene ungünstige Umstände zusammen: neben unliebsamer Nahteiterung die neuerliche Schwangerschaft und die in den häuslichen Verhältnissen — kinderreiche Arbeitersfrau — begründete Nötigung zu schwerer Feldarbeit.

[1]) *Terrier* und *Auvray*, citiert nach *Dahlgren* (l. c.).

[2]) Vergleiche die obige Beschreibung unserer Geschwulst durch *Chiari* sowie die von *v. Eiselsberg*.



(Aus der III. medizinischen Abteilung des Kaiser Franz Joseph-Spitales in Wien [Vorstand Prof. Ortner].)

Über Knochenveränderungen bei akutem Gelenksrheumatismus im Röntgenbilde.[1])

Von

Dr. Emil Haim,
Sekundararzt der Abteilung.

(Hierzu Tafel III—VI.)

Als ich daran ging, die Knochenveränderungen bei akutem Gelenksrheumatismus zu studieren, war ich mir der Schwierigkeit dieser Aufgabe wohl bewußt. Es war ja von vornherein klar, daß Veränderungen des Knochens, wenn solche überhaupt schon bei akutem Gelenksrheumatismus vorkommen, gewiß nicht hochgradig sein konnten. Um dieselben am lebenden Menschen zu studieren, besitzen wir nur ein Mittel, nämlich die Röntgenstrahlen; diese geben uns aber nur den Schatten des belichteten Objektes.

Die Beschaffenheit des Bildes hängt jedoch noch von sehr vielen äußerlichen Ursachen, als Beschaffenheit der Röhre, Expositionszeit, Entfernung der Platte von der Röhre, Richtung der Strahlen u. s. w. ab. Sollten wir nun einwandsfreie Resultate erhalten, so mußten wir daher mit großer Vorsicht zu Werke gehen.

Es wurden, da sich ja die etwaigen Veränderungen wohl am besten in den kleinen Knochen nachweisen lassen, von vornherein die Hand-, Finger- und Zehengelenke hauptsächlich in Betracht gezogen, und zwar wurden davon jene Fälle ausgesucht, wo die Entzündung nur einseitig auftrat, um durch Vergleich mit der gesunden Seite zu sicheren Schlüssen zu gelangen.

Wir haben von 12 Fällen von akutem Gelenksrheumatismus gegen 40 Aufnahmen gemacht, wollen hier jedoch nur über wenige ganz kurz referieren.

Fall 1. F. L., 19 Jahre alt, Mechaniker, aufgenommen am 13. Februar 1903.

Patient hat bereits zweimal Gelenksentzündung durchgemacht, wobei immer mehrere Gelenke, besonders die der unteren Extremitäten befallen

[1]) An die Redaktion gelangt am 6. Mai 1903.

waren. Vor fünf Tagen traten, nachdem Halsschmerzen vorausgegangen waren, neuerlich unter hohem Fieber starke Schmerzen in den Fuß- und Handgelenken auf. Keine Gonorrhöe.

Wir fanden bei dem Patienten, der sonst noch die Symptome einer gleichzeitigen Mitral- und Aorteninsufficienz bot, hauptsächlich die Gelenke der rechtsseitigen Extremitäten vom Entzündungsprozesse ergriffen.

Das rechte Handgelenk erscheint geschwollen. Die Haut über demselben gerötet, jede Bewegung des Gelenkes ist außerordentlich schmerzhaft, auch der geringste Druck erzeugt unerträgliche Schmerzen. Das linke Handgelenk zeigt keine Veränderungen.

Das Röntgenbild Tafel III, Fig. 1, zeigt uns folgende Details: Die Handwurzelknochen sowie die Basen der Metakarpalknochen der rechten Seite sind (immer mit der linken Seite verglichen) deutlich aufgehellt. Die Konturen, insbesondere des Os multangulum minus, des Os capitatum und hamatum sowie der Basen der vier äußeren Metakarpalknochen sind undeutlich, die einzelnen Knochen erscheinen wie gedunsen und scheinen ineinander überzufließen. Die Strukturzeichnung erscheint verwaschen, undeutlich.

Links ergeben sich normale Verhältnisse. Außerdem waren Schwellung und Schmerzhaftigkeit sowie Rötung der Haut auch im rechten Fußgelenke sowie den linken Metatarsophalangealgelenken vorhanden. Das erste Metatarsophalangealgelenk blieb verschont.

Es wurde eine Röntgenaufnahme beider Vorderfüße gemacht. Wir sehen, Tafel IV, Fig. 3, auf derselben die Köpfchen der Metatarsalknochen links mit Ausnahme des ersten bedeutend aufgehellt. Die Kontur- und Strukturzeichnung ist vollkommen verwischt.

Die Aufhellung betrifft nicht die Köpfchen allein, sondern greift auch auf die Spongiosa der Diaphyse in unregelmäßiger Weise diffus über, so daß die affizierten Partien fast so hell wie die Weichteile sind. Die rechte Seite erscheint normal.

Patient hatte noch im Verlaufe seiner Krankheit eine schwere krupöse Pneumonie des rechten Unterlappens durchzumachen.

In der sechsten Woche des Spitalaufenthaltes, als von außen keine Veränderungen an den Gelenken mehr nachzuweisen waren, Schwellung, Schmerzhaftigkeit etc. verschwunden war, Patient seine Gelenke wieder völlig frei bewegen konnte und als Rekonvaleszent herumging, machte ich neuerdings Röntgenaufnahmen seiner beiden Handgelenke sowie der beiden Füße in ihrem vorderen Anteile.

Die Bilder boten einen interessanten Befund. Während bei oberflächlicher Beobachtung kein Unterschied an den Knochen der einen, erkrankt gewesenen und der anderen intakt gebliebenen Seite zu bemerken war, die Konturen der affiziert gewesenen Knochen wieder deutlich, die Interspatien zwischen denselben wieder rein waren und



auch die Helligkeit der Schatten fast die Intensität erlangt hatte, wie sie an dem symmetrischen Gelenke der anderen Seite von Anfang an vorhanden war, sah man bei näherer und längerer Betrachtung, daß die knöchernen Bestandteile der erkrankt gewesenen Gelenke in der feineren Struktur sich von denen der intakt gebliebenen der anderen Seite wesentlich unterschieden (Tafel III, Fig. 2 und Tafel IV, Fig. 4).

Die linksseitigen Handwurzelknochen und ebenso die Köpfchen der Metatarsalknochen und Basen der Grundphalangen des rechten Fußes, welche vom entzündlichen Prozesse verschont geblieben waren, zeigen in ihrer Struktur keine Abnormitäten; wir sehen die dünnen Spongiosabälkchen netzförmig in feinen Maschen angeordnet, so daß uns das Bild derselben wie eine feine Radierung erscheint.

Ganz anders dagegen ist das Bild auf der erkrankt gewesenen Seite. Wir sehen da (besonders schön ausgeprägt im rechsseitigen Os capitatum und hamatum, ferner in den Köpfchen der Metatarsalknochen und teilweise auch den Basen der Grundphalangen des linken Fußes) eine deutliche Spongiosazeichnung: doch erscheinen die einzelnen Knochenbälkchen dicker, gröber als auf der anderen Seite. Das Balkennetz ist weitmaschiger, indem die Bälkchen viel spärlicher sind; auch sind dieselben anders angeordnet; während wir nämlich auf der anderen Seite den Eindruck eines gleichmäßig angeordneten, feinen, engmaschigen Strukturnetzes erhalten, sehen wir hier die einzelnen, spärlichen, jedoch bedeutend dickeren Knochenbälkchen, wie mir scheint, vornehmlich parallel zur Längsachse des Knochens angeordnet. Es hat den Anschein, als ob hier die Zeichnung mit einem viel dickeren Bleistift in flüchtiger Weise gemacht worden wäre.

Fall 2. S. K., 21 Jahre alt, Fleischhauer, aufgenommen am 12. Februar 1903.

Die Anamnese ergibt folgendes: Patient, der früher stets gesund gewesen, erkrankte vor vier Wochen zum ersten Male mit Schwellung und Schmerzhaftigkeit mehrerer Gelenke; unter geeigneter Behandlung schwanden die Beschwerden in zwei Wochen vollständig. Vor drei Tagen traten neuerlich Schwellung und Schmerzhaftigkeit mehrerer Gelenke auf. Keine Gonorrhöe.

Der Status praesens ergab das Bestehen einer Mitralinsufficienz. Außerdem war Schwellung und Schmerzhaftigkeit des linken Knie- und Fußgelenkes sowie der rechtsseitigen Metatarsophalangealgelenke vorhanden.

Es wurde eine Aufnahme des rechten Fußes gemacht. Das Röntgenbild zeigt uns ähnliche Verhältnisse wie in Fall 1. Auch hier sieht man insbesondere die Köpfchen der vier lateralen Metatarsi am meisten verändert; es besteht eine bedeutende Schattenaufhellung der-



selben, so daß sie nicht viel dunkler als die umgebenden Weichteile erscheinen. Die Konturen derselben erscheinen ganz undeutlich, es besteht keine deutliche Grenze zwischen ihnen und der Umgebung; die Struktur ist vollkommen verwischt; an den Diaphysen hören die Veränderungen auf.

Einen Tag vor Entlassung des Patienten, am 30. März, nach sechswöchentlichem Spitalsaufenthalte, nachdem schon Patient längere Zeit ohne Beschwerden herumgegangen war, wurde eine neuerliche Aufnahme der beiden Füße gemacht. Wir sehen wieder auf dem Bilde, daß alle Veränderungen des akuten Stadiums zurückgegangen sind. Die Konturen sind ganz deutlich. Die Helligkeit des Schattens entspricht dem der anderen Seite. Auch bezüglich der Struktur können wir dieselbe Beobachtnng wie im ersten Falle machen. Links die normale, engmaschige, feine Zeichnung, rechts, insbesondere gegen das Zentrum der Köpfchen, einige parallel zur Achse gestellte gröbere Striche.

Fall 3. D. F., 41 Jahre alt, Hilfsarbeiter, aufgenommen am 8. März 1903.

Patient war im August v. J. an akutem Gelenksrheumatismus erkrankt; vor acht Tagen neuerlicher Anfall.

Bei der Untersuchung finden sich zahlreiche Gelenke geschwollen, schmerzhaft, unter diesen auch die Metatarsophalangealgelenke des rechten Fußes, während die des linken verschont blieben.

Es wurde sofort nach der Aufnahme des Patienten ein Röntgenbild beider Füße gemacht, ebenso bei der Entlassung des Patienten drei Wochen später. Wir finden in beiden Bildern ganz dieselben Verhältnisse wie in den vorbeschriebenen beiden Fällen (Tafel V, Fig. 5 und 6). Hervorheben möchte ich nur, daß wir hier auf dem zweiten Bilde besonders schön die grobe, weitmaschige Spongiosazeichnung in den Capitulis der rechten Metatarsalknochen sehen.

Fall 4. S. J., 14 Jahre alt, Tischlerlehrling, aufgenommen am 26. März 1903.

Patient hat schon mehrere Anfälle von Gelenksrheumatismus durchgemacht. Seit fünf Tagen ist Patient neuerlich mit Fieber sowie Schwellung und Schmerzhaftigkeit des linken Hand- und Kniegelenkes erkrankt.

Die Röntgenaufnahmen beider Handgelenke boten uns denselben Befund wie in den anderen Fällen.

Als letzten Fall möchte ich noch eine 21 Jahre alte Dienstmagd H. A. anführen, weil wir hier Gelegenheit hatten, schon am dritten Tage nach der Erkrankung an akutem Gelenksrheumatismus eine Aufnahme zu machen.

Das Bild (Tafel VI, Fig. 7), welches von beiden Füßen aufgenommen wurde, zeigt uns entsprechend den rechtsseitigen Metatarsophalangealgelenken, welche intakt blieben, normale Verhältnisse. Links



sehen wir dagegen die in den früheren Fällen beschriebenen Veränderungen in ihrem Beginne. Man sieht hier die Konturen der Metatarsalköpfchen noch ziemlich deutlich, dagegen ist die Struktur schon verwischt; die feine Zeichnung, die rechts zu sehen ist, ist hier nicht mehr zu unterscheiden.

Weitere Fälle will ich hier nicht anführen, da ich das früher Gesagte nur wiederholen müßte.

Nur erwähnen möchte ich noch, daß ich auch Aufnahmen von akut erkrankten Knie- und Fußgelenken gemacht habe, und daß ich an denselben eine deutliche Aufhellung der an die Gelenksflächen grenzenden Knochenpartien bemerkt habe. Nähere Details konnte ich, wie selbstverständlich wegen der groben anatomischen Verhältnisse zu erwarten war, nicht unterscheiden.

Fassen wir nun unsere Beobachtungen zusammen, so können wir folgendes sagen: Bei akutem Gelenksrheumatismus findet man (natürlich gelten diese Ausführungen aus technischen Gründen besonders für die kleinen Gelenke, als Hand- und Phalangealgelenke) bereits im Anfangsstadium, das heißt am dritten oder vierten Tage mit Hilfe der Röntgenstrahlen Veränderungen an den Gelenksenden der zu den erkrankten Gelenken gehörigen Knochen. Diese Veränderungen repräsentieren sich uns im Röntgenbilde als eine Aufhellung des Knochenschattens; derselbe kann an Helligkeit fast den umgebenden Weichteilen gleichkommen; ferner finden wir die Konturen der knöchernen Gelenksenden undeutlich, verwaschen, gegen die Umgebung schlecht abgegrenzt, weiters ist die Struktur der Spongiosa je nach der Dauer des Prozesses mehr weniger verwischt, die einzelnen Knochenbälkchen sind nicht zu unterscheiden, die ganze Struktur erscheint fleckig, wie ausgelöscht, verwaschen.

Diese Veränderungen sind in allen unseren Fällen zugleich mit der Heilung des Rheumatismus zurückgegangen. Wir finden in den Bildern, welche in diesem Zeitpunkte aufgenommen wurden, die Gelenksenden wieder deutlich konturiert, gegen die Umgebung rein und klar abgesetzt, auch die Helligkeit des Schattens hat wieder abgenommen und kontrastiert deutlich mit dem Schatten der Weichteile. Nur in der Struktur der knöchernen spongiösen Gelenksenden sind bleibende Veränderungen vorgegangen. Während wir in den von Entzündung frei gebliebenen Gelenksenden die Spongiosazeichnung in Form eines außerordentlich eng angeordneten, sehr feinmaschigen, gleichmäßig dichten Netzes sehen, sind in den affiziert gewesenen Knochenteilen die einzelnen Knochenbälkchen viel spärlicher, dafür jedoch auch viel gröber und nicht gleichmäßig verteilt, sondern am dichtesten



in der Achse des Knochens angeordnet. Es hat den Anschein, als ob in der Mitte der Gelenksenden mit einem dickeren Bleistifte mehrere parallele Striche gemacht worden wären, während die peripheren Teile hell erscheinen.

Es entsteht nun die Frage:

Was haben die beschriebenen Veränderungen in den Röntgenbildern zu bedeuten und welche anatomischen und histologischen Zustände im Knochen entsprechen den uns so auffallenden Veränderungen im Röntgenbilde?

Wir wollen zuerst die Vorgänge im Anfangsstadium des akuten Gelenksrheumatismus besprechen.

Es wird kein Zweifel darüber herrschen, daß die Aufhellung des Knochenschattens einer relativen Kalkarmut des Gewebes entspricht.

Es findet also gleich im Beginne des entzündlichen Prozesses eine rasche Resorption von Kalksalzen in den spongiösen Knochenenden statt, eine Art akuter Erweichung.

Schwieriger ist die Verwischung der Kontur- und Strukturzeichnung zu erklären; ich würde mir dieselbe auf die Weise zurechtlegen, daß ich annehme, daß neben der raschen Resorption von Kalksalzen, also neben der akuten Erweichung, zugleich eine Hyperämie sowie Auflockerung und gleichsam Schwellung der betroffenen Gelenksenden eintritt. Wir haben aber dann eigentlich alle die Erscheinungen vor uns, welche von einer Entzündung verlangt werden, und es steht nichts im Wege, von einer Entzündung der Knochenenden, von einer Ostitis derselben zu reden.

Es wäre also aus unseren Röntgenbildern der Schluß zu ziehen, daß bei akutem Gelenksrheumatismus nicht nur die Gelenkskapsel und die Knorpelbekleidung der Gelenksenden mit den umgebenden Weichteilen, sondern auch die knöchernen Gelenksenden selbst am Entzündungsprozesse teilnehmen.

Die Mitbeteiligung der Knochen bei akutem Gelenksrheumatismus ist also nicht, wie es bis jetzt beschrieben wurde, eine ziemliche Seltenheit, sondern die Regel.

Natürlich ist jedoch dieser Prozeß in den Knochen ein geringgradiger und benigner, so daß er sich in wenigen Tagen oder längstens Wochen wieder zurückbilden kann.

Besprechen wir nun die Bilder, wie sie sich uns nach der Ausheilung des akuten Gelenksrheumatismus darbieten. Wir sehen da, daß mit Wiederaufnahme der Gelenksfunktion und Zurückgehen der

für das freie Auge sichtbaren Entzündungssymptome auch sämtliche Erscheinungen, wie wir sie vorhin beschrieben, wie Aufhellung des Schattens, Verwaschung der Kontur- und Strukturzeichnung, zurückgingen.

Die Struktur ist wieder deutlich, zeigt uns jedoch ein viel weitmaschigeres und gröberes Netz als bei den verschont gebliebenen Gelenken.

Es ist also die Hyperämie, Schwellung und Auflockerung vollständig zurückgegangen, die Spongiosa des knöchernen Gelenksendes hat wieder Kalksalze aufgenommen.

Doch ist die Kalkaufnahme in unregelmäßiger Weise erfolgt; es ist das ein analoger Vorgang, wie er auch nach Ausheilung schwerer Knochenprozesse, wie Rhachitis, Osteomyelitis, natürlich in viel intensiverer Weise, erfolgt.

Wir haben also nicht mehr die feine, gleichmäßige, engmaschige Anordnung der Spongiosabälkchen, wie sie dem Knochen die größte Festigkeit und Funktionsmöglichkeit gibt, sondern eine, wie es scheint, ganz unregelmäßige Verteilung von bedeutend spärlicheren, dagegen aber etwas gröberen Spongiosabälkchen, wodurch sicherlich die Funktionstüchtigkeit und Festigkeit des Knochens, wenn auch in geringer Weise, leidet. Am besten können wir diesen Zustand in Übereinstimmung mit anderen Autoren, insbesondere *Kienböck*, wie ich weiter unten noch ausführen werde, als Atrophie bezeichnen.

Die Literatur über Knochenveränderungen im Röntgenbilde bei Entzündung der umgebenden Weichteile ist, wie leicht begreiflich, noch keine große.

Sudeck[1]) war der erste, welcher die Aufmerksamkeit auf diese Veränderungen im Röntgenbilde gelenkt und auch eine Erklärung dazu gegeben hat; außerdem hat derselbe Autor[2]) weitere Beiträge zu dieser Frage geliefert.

Ferner hat *Kienböck*[3]) in mehreren ausgezeichneten Darstellungen unsere Kenntnisse über diese Vorgänge erweitert und vertieft.

---

[1]) *Sudeck*, Zur Altersatrophie und Inaktivitätsatrophie der Knochen. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Bd. III, und: Über akute entzündliche Knochenatrophie. Archiv für klinische Chirurgie. Bd. LXII, Heft 1.

[2]) *Sudeck*, Über akute Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1902, und: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Bd. V.

[3]) *Kienböck*, Wiener medizinische Wochenschrift. 1901, ferner: *Kienböck* Über Knochenveränderungen bei gonorrhoischer Arthritis und akute Knochenatrophie überhaupt. Wiener klinische Wochenschrift. 1903, Nr. 3 und 4.



In letzter Zeit hat auch *Exner*[1]) einen Beitrag über »akute Knochenatrophie« geliefert.

Die eben erwähnten Autoren haben Veränderungen der Knochen im Röntgenbilde beschrieben, welche sich während oder im Anschlusse an schwere Entzündungen der Extremitäten, insbesondere gonorrhoische Gelenksentzündungen (*Kienböck*, l. c., *Exner*, l. c.), ferner schwere Phlegmonen, tuberkulöse Prozesse, Knochenverletzungen mit bedeutender Quetschung oder Zerreißung der Weichteile, weiters Nervenverletzungen, Herpes Zoster mit Neuritis (*Sudeck*, l. c.) entwickeln.

Doch waren sie der Ansicht, daß diese Veränderungen am Knochen erst nach längerer Zeit (mehrere Wochen) manifest werden. Am frühesten, das ist $4^1/_2$ Wochen nach Beginn der Erkrankung, hat *Sudeck* an den Hand- und Fingerknochen »deutliche Atrophie« beobachtet.

Wenn wir die Bilder, welche diese Autoren bringen, betrachten, und die hinzugegebene Beschreibung würdigen, erkennen wir, daß es eigentlich ganz dieselben Veränderungen der Knochen sind, wie sie in unseren Fällen beobachtet wurden, nur daß eben bei uns, dem Beginne des entzündlichen Prozesses entsprechend, diese Veränderungen in viel geringerem Maße entwickelt sind; bei uns finden sich die Veränderungen gerade angedeutet, welche in den schwerer verlaufenden pathologischen Prozessen, wie sie von *Sudeck, Kienböck* und *Exner* l. c. beschrieben wurden, zur vollen Entwicklung gelangt sind.

So schreibt *Kienböck* (l. c.): »Die beobachtete Aufhellung der Knochenschatten im Röntgenbilde tritt uns in zwei Formen entgegen; die erste ist durch verschwommene Flecken charakterisiert, wobei die einzelnen Bälkchen kaum zu erkennen sind, die zweite durch Rarefikation der scharf gezeichneten Bälkchen.«

Ähnlich äußert sich *Sudeck* (l. c.): »Die akute Knochenatrophie präsentiert sich im Röntgenbilde in verschiedenen Formen. Im Anfangsstadium sieht man eine ungleichmäßige, fleckweise Aufhellung der Knochenschatten, was ein eigenartiges, scheckiges Bild gibt. Diese Aufhellung findet sich zuerst in der spongiösen Substanz.«

Was nun die Bezeichnung der Prozesse anbelangt, welche diese Veränderungen hervorrufen, so wurden beide Prozesse, sowohl die Aufhellung der Knochenschatten mit Verwischung der Kontur- und Strukturzeichnung als auch das Auftreten eines spärlichen gröberen Netzes in der Spongiosazeichnung, als »akute Knochenatrophie« bezeichnet, wobei der erstere Prozeß von *Kienböck* »das floride Stadium

[1]) *Exner*, Beitrag zur Kenntnis der akuten Knochenatrophie. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Bd. VI, Heft 1.



der akuten Knochenatrophie« und der letztere »ruhige, stabile Atrophie« des Knochens genannt wird.

Begründet wird diese Bezeichnung von *Kienböck* damit, daß, so wie die Volumsabnahme der Muskeln als Atrophie bezeichnet werde, es sich wohl auch für den Knochen, der dabei auch eine Kalk- und Festigkeitsabnahme erleide, empfehle.

Meiner Meinung nach muß man beide Prozesse scharf voneinander scheiden. Im ersten Stadium sahen wir neben der rapiden Resorption der Kalksalze eine diffuse Trübung der ganzen Spiongosazeichnung sowie Verwaschung der Konturen auftreten und führten diese Veränderungen auf akute Schwellung und Hyperämie der Gelenksenden zurück; ich glaube, wir können diesen Vorgang getrost als Entzündung, als Ostitis bezeichnen, insbesondere, wenn wir auch die starke Schmerzhaftigkeit der Gelenksenden, welche sicher nicht auf Rechnung der Weichteile allein zu setzen ist, in Betracht ziehen.

Den zweiten Vorgang würde ich in Übereinstimmung mit den citierten Autoren ebenfalls als Atrophie bezeichnen, da man hier eine wirkliche Rarefikation, eine Verminderung der Knochensubstanz annehmen muß.

Wir kommen nun zur Ätiologie dieser Vorgänge.

Sudeck hat in seiner ersten Arbeit im Jahre 1900 (l. c.) die beschriebenen Vorgänge als entzündliche gedeutet und den Prozeß »akute entzündliche Atrophie« genannt. Später hat er sich der Ansicht *Kienböcks* angeschlossen, der nachwies, daß die bei Frakturen und Weichteilverletzungen im Röntgenbilde sowohl an der Läsionsstelle als auch an entfernten (nicht entzündeten) Teilen der Extremität zu findende Knochenveränderung ebenfalls als akute Knochenatrophie aufzufassen sei, daß man das Wort »entzündlich« streichen und den Vorgang als Trophoneurose ansehen solle.

Kienböck (l. c.) führt mehrere Gründe an, welche gegen die entzündliche Genese sprechen sollen: Das um mehrere Wochen verspätete Auftreten der Veränderungen, zu einer Zeit, zu der die sonstigen akuten Erscheinungen bereits im Rückgange sind; ferner der Umstand, daß Formveränderungen der Knochen fehlen, und als Hauptargument die Beobachtung, daß akute Knochenatrophie auch bei anderen pathologischen Prozessen vorkomme, und ferner auch, daß sie nicht nur im direkt ergriffenen Knochen, sondern auch in den benachbarten, von den erkrankten Knochen funktionell abhängigen Teilen auftrete.

Dafür, daß jedoch dieser Zustand auch nicht, wie man früher gewöhnt war, als Inaktivitätsatrophie, sondern als Trophoneurose auf-



gefaßt werde, führt *Sudeck* (Deutsche medizinische Wochenschrift, 1902, S. 336) folgende Erwägungen an: 1. Die Inaktivitätsatrophie tritt weder so rasch noch so intensiv auf. 2. In mehreren Fällen, wo die betreffenden Glieder nicht immobilisiert wurden, verschlimmerte sich der Zustand nachweisbar während der mediko-mechanischen Behandlung. 3. Die Inaktivitätsatrophie müßte als einfaches mechanisches Moment unter gleichen Bedingungen stets die gleichen Wirkungen haben. 4. Das Zusammentreffen mit der akuten Muskelatrophie läßt die gleiche Ursache erwarten; diese Art der Muskelatrophie nach Erkrankungen der Gelenke wird aber als reflektorische Trophoneurose angesehen. 5. Spricht schon die Begleitung von vasomotorischen und trophischen Hautstörungen für eine gleiche Ursache der Knochenatrophie.

Nach unseren Erfahrungen müssen wir jedoch die schon erwähnten zwei Prozesse scharf voneinander unterscheiden und deren Ätiologie gesondert besprechen.

Daß der erste Prozeß — diffuse Aufhellung des Knochenschattens, Verwaschung der Kontur- und Strukturzeichnung — in unseren Fällen ein durch die Entzündung allein hervorgerufener ist, steht wohl außer allem Zweifel. Spricht doch schon das rasche Auftreten dieser Veränderung (nach drei bis vier Tagen) gegen die Möglichkeit einer anderen Ursache. Eine Trophoneurose (nach drei! Tagen) anzunehmen, wäre hier wohl gar nicht am Platze. Daß diese Entzündung der Epiphysen in langdauernden Fällen von Gelenksrheumatismus zu schweren Schädigungen führen kann, berichtet *Hoppe-Seyler*[1]) in einer jüngst erschienenen Arbeit.

Er führt darin folgendes aus:

»Eine solche Wachstumshemmung erfolgt nur dann, wenn der Intermediärknorpel der Epiphysen geschädigt und dadurch die Knochenbildung sistiert wird. Nach Versuchen von *Vogt* und *Felke* (Zur Biologie der wachsenden Röhrenknochen. Experimentelle Beiträge zum Knochenwachstum) führt ein Entzündungsreiz in der Epiphyse desto stärker zur Wachstumshemmung, je näher er dem Intermediärknorpel sich befindet. Bei Erkrankungen, die den Knochen von der Epiphyse her treffen, tritt dementsprechend auch die Wachstumsstörung stärker hervor als bei solchen, die von der Diaphyse wirken. So kommt ein solches Verhalten oft ganz ausgeprägterweise bei tuberkulösem Knieleiden im Kindesalter vor, während Osteomyelitis weniger stark sich geltend zu machen pflegt, da die für das Knochenwachstum haupt-

[1]) *Hoppe-Seyler*, Über Entwicklungshemmung der Extremitäten nach Gelenksrheumatismus im Kindesalter. Deutsches Archiv f. klinische Medizin. Bd. LXXV.



sächlich in Betracht kommenden Zellenreihen sich an der der Epiphyse zugewendeten Seite des Intermediärknorpels befinden.

Als reflektorisch-trophoneurotischen Vorgang, analog den Beobachtungen von Muskelschwund in der Umgebung entzündeter Gelenke, das Zurückbleiben der Knochenbildung und die Atrophie der Muskulatur aufzufassen, geht wohl auch nicht an, da in gleichmäßiger Weise die ganze Muskulatur der Extremität, ohne gelähmt zu sein, mangelhafte Entwicklung zeigt.

Am nächsten liegt die Annahme, daß die Epiphysen bei der Entzündung der Gelenke miterkranken und so die Entzündung bis in die knochenbildende Zone fortschreitet. Dafür sprechen auch die Beobachtungen, die *Axel Johanessen* (Die Pathologie der arthritischen Muskelatrophie. Chirurgenkongreß 1892) in seinen Fällen von chronischem Gelenksrheumatismus bei Kindern an den Epiphysen machen konnte. Er schildert die Epiphysenlinien unregelmäßig gebuchtet, zum Teil Knorpelzellen und Knochenbalken durcheinandergemischt, Osteoporose mit feinen Knochenbalken und großen Hohlräumen.

Man sieht also, daß auch die Knochenenden selbst schwer erkranken und so zur Entwicklungshemmung führen können.«

Daß der erste Prozeß auch in den von den citierten Autoren beobachteten Fällen nur durch Entzündung hervorgerufen ist, glaube ich ebenso annehmen zu können, und zwar schließe ich dies aus folgendem: *Kienböck* (Wiener medizinische Wochenschrift. 1901) gibt selbst zu, daß ein auf die Umgebung fortgepflanzter entzündlicher Reiz ein wichtiger ätiologischer Faktor sei, und daß der in der nächsten Nähe oder gar an Stelle der ursprünglichen Läsion selbst gelegene Knochenschwund wohl als reine Entzündung angesehen werden kann. Weiters sagt er aber, daß der Beginn des pathologischen Zustandes der Knochen hauptsächlich durch das verschwommene Bild charakterisiert sei, während nach Ausheilung des Grundleidens der abgelaufene rarefizierende Prozeß der umgebenden Knochen eine vollkommen reine, scharfe Spongiosazeichnung erkennen läßt.

Auch *Sudeck* (Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Bd. V) sagt: »Die scheckige (frische) Form der Knochenatrophie scheint charakteristisch zu sein für das Anfangsstadium der akut einsetzenden Atrophie. Sie kommt meines Wissens weder bei den langsam entstehenden Inaktivitäts- und Altersatrophien noch bei den durch Verletzung peripherer Nerven entstandenen Atrophien vor.«

Nach *Sudeck* und *Kienböck* kommen nun die Veränderungen, welche sie alle zusammen als akute Atrophie bezeichnen, außer nach



schweren Entzündungsprozessen auch nach Verletzungen [Distorsionen, Kontusionen der Gelenke, Weichteilverletzungen, sowie nach Nervenläsionen und nach Neuritis mit Herpes Zoster *(Sudeck)*] vor. Außerdem wurden diese Veränderungen auch in den dem Erkrankungsorte benachbarten Teilen beobachtet.

Nun ist es klar, daß bei allen diesen zuletzt genannten Prozessen die Knochenveränderung eine sekundäre, langsam entstehende ist; *Kienböck,* l. c., bemerkt ausdrücklich, daß die dem primären Entzündungsherde benachbarten Teile des Skelettes zuerst affiziert werden, dann erst die entfernteren Teile; daraus ist zu ersehen, daß die sogenannte »diffuse, scheckige Form der Atrophie«, welche für das »Anfangsstadium der akut einsetzenden Atrophie« charakteristisch ist, für gewöhnlich nur bei Entzündungen vorkommt, und daß man daher diese Form der Knochenveränderung analog unseren Fällen als entzündlich auffassen soll.

Die zweite Form der Knochenveränderung, welche sich durch eine neue scharfe, reinliche Spongiosazeichnung *(Kienböck)* charakterisiert, ist in unseren Fällen als Ausdruck dafür aufzufassen, daß die entzündliche Affektion der Knochen mit sekundärer Atrophie ausgeheilt ist. Nach den Beobachtungen von *Sudeck, Kienböck, Exner,* l. c., kommt diese Atrophie außer bei Entzündungen noch bei anderen verschiedenen Prozessen vor, welche es rechtfertigen, dieselbe als trophoneurotische anzusprechen.

Resumieren wir noch einmal kurz unsere Beobachtungen, so können wir sagen:

Beim akuten Gelenksrheumatismus finden wir schon in den ersten Tagen nach Beginn des Prozesses im Röntgenbilde diffuse Aufhellung der Knochenschatten sowie Verwischung der Struktur- und Konturzeichnung der spongiösen Gelenksenden.

(Aus technischen Gründen gelten diese Ausführungen für die kleinen Gelenke, insbesondere für das Handgelenk sowie für die kleinen Gelenke des Fußes.)

Diese Veränderungen können wir als Ausdruck dafür auffassen, daß schon in den ersten Tagen der entzündliche Prozeß auf die knöchernen Gelenksenden übergreift, daß eine akute Erweichung, Hyperämie und Schwellung der Gelenksenden stattfindet, welche wir als Ostitis der Epiphysen bezeichnen können.

Nach Ausheilung des Entzündungsprozesses gehen auch diese Veränderungen zurück. Es bleibt nur eine ge-



ringgradige, stabile Atrophie der knöchernen Gelenksenden zurück, welche sich im Röntgenbilde durch eine leichte Aufhellung sowie durch eine scharfe, grobmaschige, nur spärliche Strukturzeichnung kundgibt.

Diese durch die Beobachtung von Fällen von akutem Gelenksrheumatismus gewonnene Auffassung zunächst entzündlicher, erst später atrophischer Veränderungen an den knöchernen Gelenksenden scheint uns auch für die Veränderungen der Knochen bei schweren Gelenks-, Knochen- und Weichteilerkrankungsprozessen (*Sudeck, Kienböck, Exner,* l. c.) maßgebend zu sein. Wir halten auch hier das von diesen Autoren sogenannte »akute floride Stadium der Knochenatrophie« nicht als auf trophoneurotischer Basis entstandene Atrophie, sondern als Produkt einer fortgeleiteten Entzündung des Knochens.

(Aus der medizinischen allgemeinen Klinik der Universität Palermo
[Direktor: Prof. Rummo].)

Über experimentelle Aorteninsufficienz.

Die zeitlichen Beziehungen zwischen Geräusch und zweitem Ton bei Aorteninsufficienz.

Von

Prof. Luigi Ferrannini,
Privatdozent für pathologische Medizin.

(Mit 2 Kurven und 12 Abbildungen im Texte.)

Seitdem *Gendrin* zuerst die Aufmerksamkeit auf die sehr geringen zeitlichen Beziehungen zwischen den Geräuschen und den verschiedenen Phasen der Herztätigkeit gelenkt hat, ist dieses Studium durch weitere Untersuchungen nur wenig gefördert worden. Übrigens beschäftigte sich *Gendrin* selbst, anstatt daß er eine große Menge von Beobachtungen zu sammeln und zu erläutern suchte, fast einzig und allein damit, diese zeitlichen Unterschiede zu klassifizieren und ihnen eine gemeinsame Nomenklatur beizulegen; nach ihm unterscheidet man, je nachdem ob die Geräusche ganz genau mit der Systole zusammenfallen oder mit der Diastole, oder ob sie diesen Phasen unmittelbar vorausgehen oder nachfolgen, systolische, präsystolische und perisystolische, diastolische, prädiastolische und peridiastolische Geräusche.

Gendrins Ansichten fanden indessen nicht allzuviel Beifall. Lange Zeit beschränkte man sich ganz und gar auf eine rein schematische Einteilung der Geräusche in holosystolische und holodiastolische und in merosystolische und merodiastolische, je nachdem die Geräusche eine ganze Phase der Herztätigkeit oder nur einen Teil derselben einnahmen, und diese letzteren wurden zur genaueren Bestimmung noch in protosystolische oder protodiastolische, in mesosystolische oder mesodiastolische, in telesystolische oder telediastolische eingeteilt, je nachdem sie dem ersten, zweiten oder dritten Abschnitt der entsprechenden Phase der Herztätigkeit entsprachen.



Kurze Zeit später wurde indessen das akustische Phänomen bei der Mitralstenose in Bezug auf die diastolische Phase der Herztätigkeit hin eingehender studiert. Zu diesen Untersuchungen hat besonders die *Potain*sche und die *Rummo*sche Schule ihren Teil beigetragen, und so ist eine ganze Skala bei diesem akustischen Phänomen in Bezug auf die verschiedenen Formen und die mehr oder minder große Intensität der Läsionen bestimmt worden, wie ich das selbst bereits mehrere Male in meinen früheren klinisch-experimentellen Untersuchungen dartun konnte.

Auch für die Stenose der Aorten- und Pulmonalklappen sind einige Untersuchungen angestellt worden. *Noorden* und *Martius* konnten nachweisen, daß bei diesen Stenosen das Geräusch einsetzt beim Beginne der Entleerungsperiode, sobald der Druck innerhalb der Ventrikel den arteriellen Druck übersteigt; darnach verzögert sich das Geräusch beim ersten Ton um die ganze Periode des Klappenschlusses oder der entsprechenden Klappenspannung um $^{7}/_{100}$ bis $^{14}/_{100}$ Sekunden.

Über die Insufficienz der Atrioventrikularklappen und der Arterienklappen ist indessen bisher noch nichts publiziert worden. Viele nehmen an, daß bei diesen Klappenfehlern merosystolische oder merodiastolische Geräusche auftreten können, doch glauben alle, daß es sich um reine Zufälligkeiten handelt, die ohne praktisches Interesse und ohne diagnostische Bedeutung sind. *Sahli* hat ein prädiastolisches Geräusch beschrieben, aber weder den Charakter noch die klinische Bedeutung desselben näher erläutert.

Im verflossenen Jahre konnte *Rummo*, als er in der Klinik einige Fälle von beginnender Aorteninsufficienz, durch Endaortitis hervorgerufen, vorstellte, nachweisen, daß bei diesen das Geräusch eine gewisse Zeit nach dem zweiten Ton wahrnehmbar war. Er vermochte daraus zu folgern, daß die Insufficienz weder ganz komplett noch auch sehr schwer sein dürfte, und auf Grund dieser Beobachtungen wurde durch *Pollaci* eine diesbezügliche Mitteilung veröffentlicht.

Seit dieser Zeit war ich, obwohl fern der Klinik, fest entschlossen, diese Frage einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen, angespornt durch die wichtigen Ergebnisse, zu denen wenige Jahre vorher meine bei der Mitralstenose angestellten analogen Versuche geführt hatten. Indessen boten sich mir sofort bedenkliche Schwierigkeiten. Die klinisch-experimentelle Methode, die auf dem Studium der durch physikalische und chemische Faktoren verursachten Veränderungen des akustischen Phänomens beruht und die von mir bei den analogen Untersuchungen über die Mitralstenose mit so großem Vorteile in An-

wendung gezogen worden war, vermochte mir hier keine Dienste zu leisten, einmal, weil der innerste Mechanismus der zu studierenden Phänomene ein absolut verschiedener war, und anderseits, weil die Fälle von Aorteninsufficienz im reinen, unkomplizierten Zustande und in den verschiedenen Intensitätsgraden dem Forscher auch nicht in annähernder Anzahl zu Gebote stehen, wie sie glücklicherweise bei der Mitralstenose sich auffinden lassen. So kam es, daß in mir der Gedanke, zum Tierexperiment meine Zuflucht zu nehmen, auftauchte. Auf diesem Wege konnte ich mir so viel kasuistisches Material verschaffen, wie ich wollte, und konnte die mannigfachsten Läsionen an den einzelnen Fällen hervorrufen, abgesehen von dem ungeheueren Vorteil, daß ich immer durch die nachfolgende Sektion die hervorgerufenen Veränderungen kontrollieren und die auf Grund des klinischen Befundes aufgestellten Behauptungen nachprüfen konnte.

Die künstliche Durchbohrung der Aortenklappen ist auch schon von zahlreichen anderen Autoren experimentell hervorgerufen worden, indessen zu ganz anderen Zwecken, als wie sie ich im Auge hatte. Die ersten Experimente von *Hope, Magendie, Chauveau* und *Faivre* suchten die Klappentheorie der Herztöne näher zu erforschen; späterhin trachtete man darnach, einige äußerliche Symptome der Aorteninsufficienz, besonders die Circulationsstörungen und die Veränderungen des Blutdruckes eingehender zu studieren, wie es *Chauveau, Faivre, Chauveau* und *Marey, Klebs, Cohnheim, Jäger, Rosenbach, Fr. Franck* taten. Keiner hat indessen bisher daran gedacht, sich der experimentellen Aorteninsufficienz zwecks genaueren Studiums des akustischen Phänomens zu bedienen.

Für die manometrischen und sphygmographischen Untersuchungen wurden naturgemäß große Tiere bevorzugt, vor allem Esel und Pferd. Für meine Versuche konnte ich namentlich mit Rücksicht auf die große Zahl, die ich verwenden wollte, lediglich von Hunden Gebrauch machen. Zur Verletzung der Valvulae sigmoideae hat man verschiedene, auch sonst von Chirurgen in Anwendung gezogene Instrumente benützt: das *Trélat*sche Urethrotom mit verdeckter Klinge, den *Collin*schen Gelenklöffel, Instrumente, die man dann zu Spezialvalvulotomen mit entsprechenden Modifikationen umgewandelt hat. Da ich jedoch an Hunden operieren mußte, so hatte ich ein einfacheres Instrument nötig, und bediente mich deshalb eines 2—3 *mm* dicken Bleidrahtes, an dessen einem Ende ein kleines Zinnköpfchen angelötet war. Ich binde dann den Hund in Rückenlage auf dem Versuchstisch fest, lege die rechte Carotis frei, führe eine Schlinge herum und zwischen dieser Schlinge und einer unterhalb

angelegten Gefäßklemmpincette eröffne ich die Carotis. Der leicht gekrümmte Bleidraht wird nun mit dem Zinnköpfchen vorweg in die Öffnung derart hineingeschoben, daß seine Konkavität nach außen schaut, dann wird die Pincette entfernt, und während mit dem Daumen und Zeigefinger der linken Hand die Gefäßwunde an den Bleidraht angepreßt wird, wird letzterer mit der rechten Hand unter ständiger Reibung so weit vorgeschoben, bis er die Aortenklappen erreicht hat. Mit einigen Vor- und Rückwärtsbewegungen durchbohre respektive zerreiße ich leicht die Klappen, ziehe den Bleidraht heraus, ligiere die Carotis und nähe die Wunde. Die ganze Operation ist von außerordentlicher Einfachheit, sie läßt sich schneller ausführen als beschreiben. Bei leidlicher Geschicklichkeit braucht der Hund keinen Tropfen Blut dabei zu verlieren, auch wird man keine falschen Wege

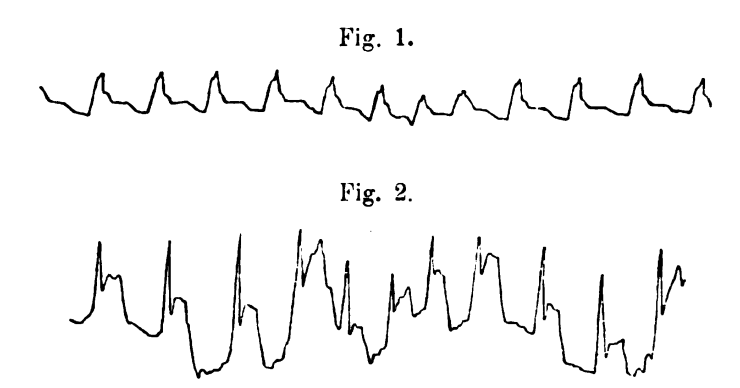


Fig. 1.

Fig. 2.

bohren. Fast nie gerät man in die absteigende Aorta, mir ist es nur einige Male im Anfange passiert, als ich die Technik am Kadaver üben wollte. Der Experimentator fühlt sehr deutlich, wenn er an den Klappen angelangt ist, teils an dem Hindernis, das er an den Fingern verspürt, teils an den auf den Bleidraht übertragenen Klappenbewegungen; man hat auch stets das Gefühl des Zerreißens, wenn man die Klappen verletzt. Hunde jeglicher Größe vertragen diese Operation sehr gut. Von den weit über 30 Tieren, die ich operiert habe, habe ich nur einen einzigen verloren, als ich, um eine besonders schwere Läsion zu setzen, versucht hatte, die Herzwände zu verletzen; in diesem Falle starb das Tier unmittelbar darauf. Durch diesen Operationsmodus habe ich mir meine Typen von Aorteninsufficienz konstruieren können und habe ein kasuistisches Material gewonnen, das mir ganz charakteristische Kardiogramme und Sphygmogramme geliefert hat, von denen ich beifolgend einige Proben anführen möchte (Fig. 1 und 2).

Wiewohl beim Brustkorb des Hundes bekanntermaßen der sagittale Durchmesser überwiegt und der transversale dementsprechend verkürzt ist. kam ich doch zu der Überzeugung, daß es für die Untersuchung des Herzens das Zweckentsprechendste ist, das Tier in Rückenlage zu bringen, wie es gewöhnlich in der Klinik Brauch ist. Die Untersuchung vom Rücken her bietet beim Hunde nur wenig Nutzen, da, wenn das Tier auf allen Vieren aufrecht steht, das Herz wegen seiner großen Verschieblichkeit sich fast ganz auf die Bauchseite des Tieres lagert. Aus gleichem Grunde bietet auch die seitliche Auskultation wenig Nutzen. Auskultiert man indessen in der eigentlichen Herzgegend, so kann man sehr leicht genaue Beobachtungen anstellen, wenn man sich an die große Schnelligkeit der Herzschläge und an das Atemgeräusch des Hundes gewöhnt hat. In Rückenlage entsprechen die Präkordialgegend und die Auskultationsstellen beim Hunde topographisch ziemlich genau denen beim Menschen. Bekanntermaßen überwiegt eine mehr senkrechte Richtung der Herzdämpfung und die Auskultationsstellen sind der Mittellinie des Körpers näher gelagert.

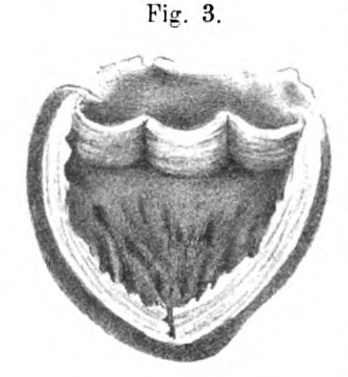
Der Kürze wegen will ich mich darauf beschränken. nur von denjenigen Hunden Bericht zu erstatten, bei denen die Form der Klappeninsufficienz etwas besonders Charakteristisches hatte, so daß ich die verschiedensten Typen konstruieren konnte, an denen ich das spezielle akustische Phänomen eingehend erläutern werde.

Hund I. Operiert am 2. November 1901. Sofort nach der Operation erscheinen die Töne unrein, ohne daß man bei der großen Unregelmäßigkeit der Herzaktion etwas Genaueres unterscheiden kann; einige Tage später indessen erscheint der zweite Aortenton deutlich schwirrend, mit metallischem Beiklang, ohne eine Spur von Geräusch. Wir suchen künstlich auf alle mögliche Art und Weise die Herzaktion zu ändern, können jedoch nur die Intensität der Töne modifizieren, ohne daß es gelingt, qualitativ das akustische Phänomen zu beeinflussen. Der Herzstoß ist im fünften Zwischenrippenraum in der Parasternallinie wie vor der Operation nachweisbar, die Schläge sind indessen etwas kräftiger. Das Kardiogramm zeigt als Besonderheit nur einen leichten Grad von Arhythmie. Der Puls an der Femoralis ist kräftig, normal schnellend und frequent (92). Das Sphygmogramm der Femoralis bietet nichts Besonderes; die Spitze ist nicht besonders ausgeprägt, bisweilen erscheint sie zwei- und dreizipfelig durch sekundäre Undulationen der anakroten und katakroten Linien, die dikrote Erhebung ist nicht sehr ausgeprägt. Arhythmie ist nicht sichtbar.

Nachdem wir die Versuchsbedingungen noch mannigfach geändert, wird der Hund am 25. November getötet. Bei der Autopsie ist die Wasserprobe negativ; das Herz wiegt 90 *g*, seine Spitze wird ganz und gar durch den linken Ventrikel gebildet. Dieser ist 0·8 *cm* dick und 5·3 *cm* lang, der rechte Ventrikel ist 0·2 *cm* dick und 4·3 *cm* lang. Die hintere,



Fig. 3.

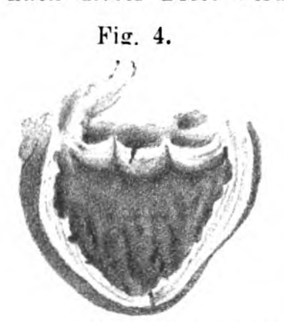


halbmondförmige Klappe der Aorta ist leicht angeritzt, ungefähr in der Mitte ihres freien Randes, jedoch nicht durchbohrt. An den übrigen Klappen und an der Aorta sind keine weiteren Veränderungen sonst nachweisbar.

Hund II. Operiert am 18. September 1902. Sofort nach der Operation ist die Frequenz der Herztöne außerordentlich groß, ein Geräusch ist jedoch nicht wahrnehmbar. Einige Tage später, als etwas größere Ruhe eingetreten, erscheint der zweite Aortenton scharf accentuiert, hart, unrein. Trotzdem nun auf jede Art und Weise versucht wird, das Tier hin und her zu jagen und zur Ermattung zu bringen, erscheint doch kein Geräusch und es bleibt immer dieser unreine Ton. Der Spitzenstoß ist im fünften Zwischenrippenraum etwas einwärts von der mittleren Schlüsselbeinlinie, genau wie vor der Operation. Der Femoralpuls ist nicht besonders schnellend gegenüber dem normalen Puls; das Kardiogramm zeigt die der Pause und der Kontraktion der Ventrikel entsprechende Partie ein wenig verlängert und die durch den Schluß der Semilunarklappe hervorgerufene Elevation stark ausgeprägt. Das Sphygmogramm der Femoralis bietet absolut nichts Charakteristisches; die ascendierende Linie ist einförmig, fast vertikal, die Spitze ist wenig ausgeprägt, die descendierende Linie zeigt oft ungefähr in der Mitte eine deutliche dikrote Erhebung. Es besteht leichte, inkonstante Arhythmie

Über einen Monat bleiben diese Verhältnisse unverändert bestehen, nach dieser Frist wird das Tier getötet.

Fig. 4.

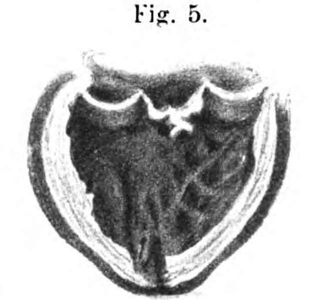


Bei der Autopsie ist die Wasserprobe negativ. Das Herz wiegt 50 *g*. Der linke Ventrikel mißt von der Ansatzstelle der Mitralis an bis zur Herzspitze 3·9 *cm*, seine Wände haben eine Dicke von 1·1 *cm*. Der rechte Ventrikel ist 3·6 *cm* lang, seine Wandungen sind 0·3 *cm* dick. Die linke Semilunarklappe der Aorta zeigt in ihrer hinteren Hälfte einen etwa 2 *mm* langen Einriß am freien Rande der Klappe. Die übrigen Klappen und die Aorta sind völlig unversehrt.

Hund III. Operiert am 13. Dezember 1901. Fast unmittelbar nach der Operation erscheint trotz der großen Frequenz der Herztöne der zweite Aortenton deutlich unrein, während er kurz vorher noch rein zu hören gewesen war. Tags darauf und innerhalb der nächsten Zeit erscheint dieser unreine Ton ganz unverändert, auch wenn man das Tier hin und her jagt bis zur Ermüdung. Am 16. Dezember wird mit der Magensonde ein Infus von $^1/_2$ *g* Digitalisblättern in den Magen des Hundes eingeführt; die Frequenz der Herzschläge läßt darnach ganz auffällig nach, die Töne werden lauter, doch sonst werden die auskultatorischen Erscheinungen absolut nicht verändert. Die Herzdämpfung ist etwas vergrößert gegenüber der vor der Operation; die Herzschläge sind rhythmisch, aber nicht sehr kräftig. Das Kardiogramm zeigt wenig ausgedehnte Pulsation mit steilen

anakroten und katakroten Linien; die Elevation durch Schluß der Arterienklappen ist wenig ausgesprochen. Der Femoralpuls zeigt nichts Besonderes, graphisch erscheint die Spitze abgerundet, außerdem besteht eine leicht dikrote Erhebung mit einigen sekundären nebensächlichen Veränderungen im zweiten Teile des absteigenden Schenkels. Diese Verhältnisse bleiben unverändert bis zum 4. Jänner 1902 bestehen. Dann wird das Tier getötet.

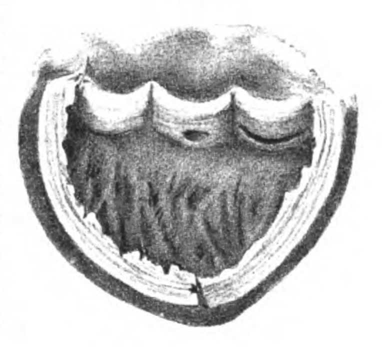
Fig. 5.



Das Herz wiegt 135 *g*, die Wasserprobe ist positiv. Die ganze untere Herzhälfte wird ausschließlich vom linken Ventrikel, der 5 *cm* lang und 1·3 *cm* dick ist, gebildet, während der rechte Ventrikel nur 3·5 *cm* lang und 0·3 *cm* dick ist. Die hintere Aortenklappe trägt nach der Mitte ihres Ansatzrandes zu ein rundes, zirka 2 *mm* im Durchmesser haltendes Loch; seine Ränder sind sehr dick und sind mit üppigen Fleischwärzchen bedeckt, die die Öffnung fast ganz derart verschließen, daß nur die Spitze einer Nadel von mittlerer Größe frei das Lumen passieren kann. Die übrigen Klappen und die Aortenwandungen sind intakt.

Hund IV. Operiert am 20. September 1901. Sofort nach der Operation erscheint trotz der jagenden Herztätigkeit der zweite Aortenton unrein. In den nächsten Tagen wird das Phänomen deutlicher, man hört über der Aorta den ersten Ton accentuiert und den zweiten Ton hart, dumpf, unrein, mit einem sehr kurzen, sanften Geräusch am Ende. Dies Geräusch ist besonders wahrnehmbar, wenn der Hund längere Zeit umhergejagt ist; es ist am intensivsten am sternalen Ansatz der zweiten rechten Rippe, gut wahrnehmbar ist es auch über dem Manubrium sterni und über der oberen Hälfte des Brustbeinkörpers, von wo es sich etwas nach abwärts längs des Brustbeins und bis zur Herzspitze ausbreitet, fast gar nicht jedoch weiter nach oben und längs der großen Gefäße des Halses. Der Spitzenstoß ist einige Zentimeter tiefer als vor der Operation nachweisbar; die einzelnen Stöße sind sehr kräftig und verbreitert. Das Kardiogramm zeigt vor allem eine ausgesprochene Arhythmie mehr in der zeitlichen Folge als in der räumlichen Ausdehnung der einzelnen Schläge; die Elevation durch Schluß der Semilunarklappen der Aorta erscheint viel früher und ist oft weniger deutlich als die Elevation durch Schluß der Semilunarklappe der Arteria pulmonalis. Der Femoralpuls ist kräftig und schnellend, sein Sphygmogramm zeigt eine sehr scharfe Spitze und eine auffallend steile katakrote Linie. Die Erscheinungen bleiben bis zum 13. Oktober unverändert, dann wird das Tier getötet.

Fig. 6.

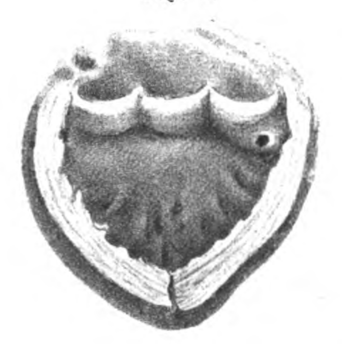


Das Herz wiegt 70 *g*, sein unteres Drittel wird ausschließlich durch den linken Ventrikel gebildet. Die Wasserprobe der Aortenklappen ist positiv. Der linke Ventrikel ist 4·6 *cm* lang und 0·8 *cm* dick, der rechte Ventrikel ist

3·5 *cm* lang und 0·3 *cm* dick. Die rechte Aortensemilunarklappe zeigt in der Mitte ihrer Ansatzstelle eine elliptische Öffnung, deren transversal verlaufende längere Achse 3 *mm* und deren sagittal verlaufende kürzere Achse 1 *mm* lang ist. Die Ränder dieser Öffnung sind sehr dick, mit Granulationen bedeckt; zwei derselben, die in den äußersten Winkeln des sagittalen Durchmessers gelagert sind, berühren sich fast mit ihren Spitzen. Endokard und Aortenintima sind intakt.

Hund V. Operiert am 14. Dezember 1901. Sofort nach der Operation bemerkt man an der Auskultationsstelle der Aorta ein sehr zartes Geräusch, das den deutlich unreinen zweiten Ton beschließt. In den nächsten Tagen wird dieses Geräusch mehr und mehr intensiver und länger, ohne indessen mehr als den letzten Teil des zweiten Tones auszufüllen. Läßt man den Hund umherjagen und bis zur Ermattung herumlaufen, so wird das Geräusch lauter, läßt sich aber wegen der Schnelligkeit der Herzschläge weniger deutlich wahrnehmen. Dieses Geräusch breitet sich nur wenig nach oben aus, oberhalb der Schlüsselbeine ist es schon nicht mehr zu hören, während es nach abwärts ziemlich weit verbreitet ist, hier ist es sogar noch, wenn auch nur schwach, an der Herzspitze und über der Tricuspidalis wahrnehmbar: in den unteren und seitlichen Partien der Herzdämpfung ist nichts mehr davon zu hören. Der Spitzenstoß war vor der Operation im fünften Zwischenrippenraum nachweisbar, am 4. Jänner 1902 fand er sich am unteren Rande der sechsten Rippe. Die Herzschläge sind sehr kräftig, aber rhythmisch. Das Kardiogramm zeigt deutlich das vorzeitige Einsetzen der Elevation durch Schluß der Arterienklappen, und von diesen Erhebungen ist die durch Schluß der Pulmonalsemilunarklappen bedingte stellenweise etwas ausgesprochener. Der Femoralpuls ist kräftig und schnellend, seine Kurve zeigt jedoch nicht den charakteristischen Haken und hat einen katakroten, sehr steilen Schenkel mit einer dikroten kräftigen, sehr nahe dem Gipfel liegenden Elevation. Der Hund wird am 7. Jänner 1902 getötet.

Fig. 7.

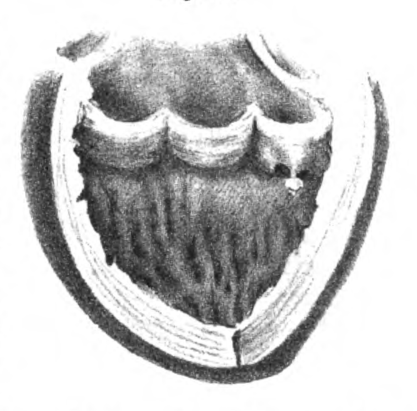


Das Herz wiegt 150 *g*, sein unteres Viertel respektive Drittel wird ausschließlich durch den linken Ventrikel gebildet. Die Wasserprobe ist an den Aortenklappen positiv. Der linke Ventrikel ist 6·5 *cm* lang und 1·2 *cm* dick, der rechte Ventrikel ist 4 *cm* lang und 0·3 *cm* dick. Die linke Semilunarklappe der Aorta zeigt fast in der Mitte ihres Ansatzrandes eine elliptische Öffnung, deren größerer Durchmesser direkt von links nach rechts und etwas von hinten nach vorne 2 *mm* lang ist, während der kürzere Durchmesser 1 *mm* beträgt. Die Ränder dieser Öffnung sind verdickt und zeigen geringe Neigung zur Narbenbildung. Der Anfangsteil der Aorta zeigt einen oberflächlichen, etwa 4 *cm* langen Riß, der ungefähr der linken Hälfte der hinteren halbmondförmigen Klappe in seiner Lage entspricht.

Hund VI. Operiert am 21. Jänner 1902. Sofort nach der Operation hört man über der Aorta ein lautes Geräusch, das den zweiten Ton beschließt. Dieses Geräusch zeigt seine größte Intensität über der oberen Partie des Brustbeinkörpers, von hier aus breitet es sich bis zu den Schlüsselbeinen aus, noch mehr nach abwärts, nach den Auskultationsstellen der Herzspitze und der Tricuspidalis, aber nur wenig außerhalb der Grenzen der Herzdämpfung. Der erste Ton ist deutlich accentuiert. Bei den weiteren Untersuchungen verdrängt das Geräusch den zweiten Ton mehr und mehr und nimmt schließlich den ganzen letzten Teil desselben ein, indessen ist das Geräusch nicht konstant, derart, daß eine Gruppe von Pulsationen das Geräusch zeigt, während eine andere Gruppe nur einen unreinen Ton aufweist.

Läßt man den Hund sich umhertummeln oder verabfolgt man ein Digitalisinfus, so wird das Geräusch lauter und konstanter. Der Spitzenstoß ist im sechsten Zwischenrippenraum wahrnehmbar, während er vor der Operation über den fünften nicht hinausreichte. Die Herzschläge sind sehr kräftig und verbreitert, aber rhythmisch. Das Kardiogramm zeigt den vorzeitigen Schluß der halbmondförmigen Klappen, von denen die Aortenklappen sehr oft eine weniger deutliche Elevation zeigen als die Pulmonalklappen. Der Femoralpuls ist kräftig und schnellend, aber bei der Pulskurve fehlt der charakteristische Gipfel, die anakrote Linie ist einförmig, fast vertikal, die katakrote Linie mehr schräg und gezackt. Der Blutdruck in der Femoralis zeigte vor der Operation 104 *mm*, nach der Operation 148 *mm*.

Fig. 8.



Bei der Autopsie wiegt das Herz 1075 *g* (der Hund wog 13 *kg*). Die Herzspitze wird ganz vom linken Ventrikel gebildet. Die Wasserprobe ist bei den Aortenklappen positiv. Der linke Ventrikel hat eine Länge von 7·4 *cm* und eine Dicke von 1·4 *cm*, der rechte Ventrikel ist 6·3 *cm* lang und 0·2 *cm* dick. Die linke halbmondförmige Klappe der Aorta zeigt an ihrer Basis ein elliptisches Loch, dessen größerer sagittaler Durchmesser 4 *mm*, dessen kleinerer transversaler Durchmesser 2 *mm* lang ist. Der Rand dieser Öffnung ist leicht verdickt und trägt an seinem vorderen Ende nach Art einer Klappe einen bindegewebigen Zipfel, der die Öffnung vollkommen verschließen kann. Das Endokard und die Intima der Aorta sind unversehrt.

Hund VII. Operiert am 12. Dezember 1901. Unmittelbar nach der Operation hört man über der Aorta ein lautes Geräusch während des zweiten Tones, jedoch kann man wegen der schnellen Aufeinanderfolge der Herzschläge nicht bestimmen, ob es zugleich mit dem zweiten Tone zusammenfällt. In den folgenden Tagen beruhigt sich der Erethismus cordis und man hört nun deutlich den Rest eines zweiten Tones, an den sich ein langes kräftiges Geräusch anschließt. Dieses Geräusch ist am lautesten am rechten Brustbeinrande in der Gegend des zweiten Zwischen-

rippenraumes zu hören; nach oben zu verbreitet es sich nur wenig und überschreitet nicht die Schlüsselbeine. Weit ausgedehnter ist die Verbreitung nach unten, sowohl nach der Herzspitze zu als nach der Tricuspidalis hin; man hört das Geräusch auch noch in einem geringen Umkreise um die Herzdämpfung herum und auch auf dem Rücken längs der mittleren Brustwirbel. Das Geräusch wird bei erregter Herztätigkeit lauter, vertritt aber nie vollkommen den zweiten Ton. Der erste Ton ist leicht accentuiert. Der Spitzenstoß ist in Höhe der sechsten Rippe, während er vorher im fünften Zwischenrippenraum nachweisbar war. Die Herzschläge sind sehr stark, verbreitert und rhythmisch. Das Kardiogramm ergibt, daß sehr oft die Elevation durch Schluß der halbmondförmigen Klappen der Aorta weniger ausgesprochen ist als die der Pulmonalis. Der Femoralpuls ist sehr kräftig und schnellend; die Kurve zeigt den charakteristischen Gipfel mit dem einförmigen, fast senkrechten anakroten Schenkel, den katakroten Schenkel steil und einförmig im ersten Teil, mehr schräg und gezackt im zweiten Teil. Am 28. Jänner 1902 wird der Hund getötet.

Fig. 9.

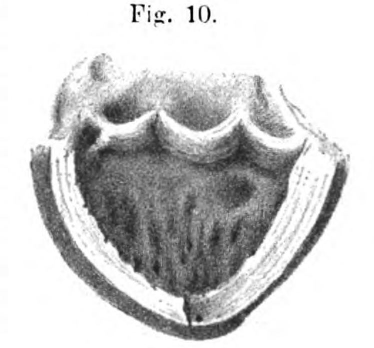


Das Herz wiegt 130 *g*, seine Spitze wird fast ganz vom linken Ventrikel gebildet, die Wasserprobe an den Aortenklappen ist positiv, der linke Ventrikel ist 5·3 *cm* lang und 1·2 *cm* dick, der rechte Ventrikel ist 4·7 *cm* lang und 0·2 *cm* dick. Die hintere Aortensemilunarklappe zeigt an ihrer Basis einen 7 *mm* langen Riß, welcher den Anheftungsrand der Klappe gerade erreicht. Die Ränder dieses Risses sind leicht verdickt. Die linke Aortensemilunarklappe zeigt an ihrer Basis eine verstrichene Narbe von elliptischer Form, die vollkommen mit der Wand des entsprechenden Sinus Valsalva verwachsen ist. Der größere Durchmesser dieser sagittal gestellten Narbe mißt 5 *mm*, der kleinere, vertikal gestellte 2 *mm*.

Hund VIII. Operiert am 9. Oktober 1901. Sofort nach der Operation lassen sich wegen der aufgeregten Herztätigkeit die auskultatorischen Erscheinungen nur undeutlich wahrnehmen; indessen scheint es, daß ein Geräusch nicht zu hören ist. Am nächsten Morgen jedoch läßt sich ein deutliches diastolisches Schnurren im Bereiche der oberen Hälfte des Brustbeinkörpers wahrnehmen. Bei der Auskultation erscheint der erste Ton accentuiert, der zweite unrein, und dann hört man ein ganz leichtes Geräusch, welches mit dem Schnurren zeitlich zusammenhängt und sich wie dieses etwas nach abwärts bis zur Herzspitze und zur Tricuspidalis fortsetzt, aber nicht nach oben hin sich ausbreitet. Am 12. Oktober ist das Geräusch noch viel intensiver geworden und breitet sich nach unten hin vollauf bis zur Herzspitze und nach oben hin bis zu den Schlüsselbeinen aus, stets jedoch ist es an der Auskultationsstelle der Aorta am lautesten zu hören. Der zweite Ton ist immer unrein und endet mit einem kurzen, aber hinlänglich lauten Geräusch. Der Spitzenstoß ist im sechsten Zwischenrippenraume nachweisbar, während er vorher im fünften vorhanden war. Die Herzschläge sind sehr kräftig und leicht arhythmisch. Das Kardiogramm zeigt die der Pause und

der Kontraktion der Sinus entsprechende Partie leicht gezackt und die dem Schluß der arteriellen Klappen entsprechenden Elevationen wenig markant. Der Femoralpuls ist voll, kräftig und schnellend. Die Kurve zeigt den charakteristischen Haken mit einem leichten Dikrotismus und einer kleinen anakroten Erhebung in der Nähe des Gipfels. Am 17. Oktober ist das Schnurren und das Geräusch weniger intensiv und am 19. kann man beides nur bei aufgeregter Herztätigkeit wahrnehmen. Am 21. Oktober sind Geräusch und Schnurren nicht mehr vorhanden, über der Aorta ist der erste Ton accentuiert und der zweite unrein. Am 23. Oktober ist der zweite Ton nur noch etwas dumpf und bleibt so bis zum 31. Oktober, wo das Tier getötet wird, wiewohl das Kardiogramm und das Sphygmogramm nichts Besonderes mehr aufweisen.

Fig. 10.



Das Herz wiegt 110 *g* (bei einem Hunde von 15 *kg*), seine Spitze wird ganz durch den linken Ventrikel gebildet, die Wasserprobe ist bei den Aortenklappen negativ. Der linke Ventrikel ist 5·1 *cm* lang und 1·2 *cm* dick, der rechte Ventrikel ist 3·9 *cm* lang und 0·3 *cm* dick. Die hintere Aortensemilunarklappe weist im Zentrum ihrer Basis eine fast rundliche Verdickung auf von 3 *mm* Durchmesser, die schwach rosa gefärbt ist, trübe und hart erscheint. Die aufsteigende Aorta, der Bogen der Aorta in besonderem Maße und der letzte Abschnitt des Truncus brachio-cephalicus sind stark verdickt, aber ihre Intima ist glänzend und zeigt keine Spur einer Verletzung.

Hund IX. Operiert am 16. Oktober 1901. Sofort nach der Operation ist der erste Aortenton accentuiert, der zweite Ton ist unrein mit metallischem Timbre. An den folgenden Tagen steigert sich das Phänomen und am 31. Oktober kann man ein schwaches, präsystolisches Schnurren hören, das auf den oberen Teil des Brustbeinkörpers mehr nach rechts als nach links hin beschränkt ist; der erste Ton ist immer verstärkt, der zweite Ton ist nicht nur unrein, sondern auch verstümmelt, da sein letzter Teil durch ein Geräusch ersetzt ist. Dieses Geräusch, das ebendort seinen Sitz hat, wo das Schnurren wahrnehmbar ist, breitet sich nach oben fast bis zu den Schlüsselbeinen aus, noch mehr nach unten, wo man es noch an der Herzspitze und über der Tricuspidalis hören kann, sehr wenig jedoch nur seitwärts, wo es fast gar nicht die Herzdämpfung überschreitet. Der Spitzenstoß ist im fünften Zwischenrippenraum, die Schläge sind rhythmisch und sehr kräftig. Im Kardiogramm sind die Elevationen durch Schluß der Arterienklappen, besonders der Aorta, wenig ausgesprochen. Der Femoralpuls ist sehr kräftig und schnellend; die Pulskurve zeigt eine sekundäre anakrote Erhebung in der Nähe des Gipfels, der die übliche Spitze bietet, und eine deutliche dikrote Elevation in der Mitte des katakroten Schenkels. Die physikalischen Erscheinungen bestehen in dieser Weise unverändert fort, während der Hund mehr und mehr dekrepid wird; am 5. November 1901 stirbt er in regulärem Marasmus.

Bei der Autopsie findet sich kein seröser Erguß; das Herz ist voller Koagula, unter denen die Fibringerinnsel besonders stark hervortreten. Nachdem die Gerinnsel entfernt sind, wiegt das Herz 115 *g*, die Herzspitze wird ganz und gar durch den linken Ventrikel gebildet. Die Wasserprobe ist an den Aortenklappen positiv. Der linke Ventrikel ist 6·2 *cm* lang und 1·3 *cm* dick, der rechte Ventrikel ist 5·1 *cm* lang und 0·4 *cm* dick. Die hintere Aortensemilunarklappe zeigt in der Mitte ihres freien Randes eine kleine Verdickung von der Größe eines Hirsekornes; hinter dieser Verdickung ist die Mitte der Klappe verdünnt und nach dem Ansatzrande zu findet sich eine quer verlaufende Spalte von 9 *mm* Länge mit verdickten Rändern. Das Endokard und die Intima der Aorta sind intakt.

Fig. 11.



Hund X. Operiert am 17. Jänner 1902. Unmittelbar nach der Operation hört man über der Aorta ein langes und lautes Geräusch zur Zeit des zweiten Tones, ohne eine Spur von Ton. Das Geräusch ist intensiver in den oberen Partien des Brustbeins, nach dem rechten Brustbeinrand zu, jedoch hört man es auch über den Schlüsselbeinen, und vor allem breitet es sich sehr nach unten aus, sowohl nach der Herzspitze zu als nach der Tricuspidalis hin; man hört es noch in weitem Umkreis um die Herzdämpfung herum, sowohl nach abwärts hin, als auch nach den Seiten zu, wo es noch hinten an den Brustwirbeln wahrnehmbar ist. Ein Schnurren entspricht diesem Geräusche nicht. Der erste Aortenton ist verschärft. Am 21. Jänner erreicht der über der Femoralis gemessene Blutdruck die Höhe von 200 *mm*, während er vor der Operation nur 93 *mm* betrug. Die auskultatorischen Erscheinungen sind unverändert. Am 28 Jänner beträgt der Blutdruck nur noch 160 *mm*, das akustische Phänomen ist auch jetzt noch dasselbe; der Spitzenstoß ist am unteren Rand der sechsten Rippe wahrnehmbar, während er vor der Operation im fünften Zwischenrippenraume lag. Die Herzschläge sind kräftig, verbreitert und rhythmisch. Am Kardiogramm bemerkt man eine einzige Erhebung durch Schluß der Arterienklappen. Der Femoralpuls ist kräftig und schnellend, leider gelingt es aber nicht, wegen besonderer anatomischer Verhältnisse der Leistengegend, ein gutes Sphygmogramm davon zu erhalten; auf denjenigen Kurven, die ich davon besitze, bemerkt man nur die Andeutung eines typischen Gipfels.

Fig. 12.



Am 29. Jänner wird das Tier getötet. Das Herz wiegt 140 *g* (bei einem Hund von 19 *kg*) und seine Spitze wird nur vom linken Ventrikel gebildet. Die Wasserprobe an den Aortenklappen ist positiv. Der linke Ventrikel ist 6·3 *cm* lang und 1·2 *cm* dick, der rechte Ventrikel ist

5·3 *cm* lang und 0·2 *cm* dick. Die rechte Aortensemilunarklappe ist vollständig zerstört von der Mitte des freien Randes an bis zu ihrem Ansatzrande; an der vorderen Hälfte der Klappe findet sich an der Basis ein rundes Loch von 3 *mm* Durchmesser, das von dem vorhin erwähnten Riß nur durch eine ganz schmale, kaum 1 *mm* breite Gewebsbrücke getrennt ist; die Ränder dieses Risses sind verdickt und mit Wucherungen besät. Das Endokard und die Intima der Aorta sind unversehrt.

Hund XI. Operiert am 21. Oktober 1901. Gleich nach der Operation hört man ein lautes pfeifendes Geräusch wie bei einem Dampfkessel, das über der Mitte des Brustbeins intensiver ist und unmittelbar nach dem deutlich accentuierten ersten Ton einsetzt; vom zweiten Ton ist absolut nichts zu hören. Dieses Geräusch breitet sich nach oben zu nicht über die Schlüsselbeine hin aus. Nach unten zu hört man es sehr gut an der Herzspitze und an der Tricuspidalis und kann es bis zum Rippenbogen verfolgen, an den Seiten nimmt es an Intensität sehr schnell ab, aber man hört es immer noch bis zum Rücken hin, wo es sich auch in der Gegend der dem Herzen entsprechenden Brustwirbel etwas verstärkt. Dies Geräusch ist von einem Schnurren nicht begleitet. Am nächsten Tage ist dieses Geräusch, das sonst denselben Charakter und auch die gleiche Stärke bewahrt hat, vielleicht etwas weniger deutlich wegen der starken Accentuation des ersten Tones und der großen Frequenz der Herzschläge; über der Femoralis hört man einen Ton und ein Geräusch. An den folgenden Tagen nimmt die Schnelligkeit der Herztätigkeit ab und das Geräusch kehrt damit zurück wie am ersten Tage. Am 31. Oktober erscheint der erste Aortenton nicht nur accentuiert, sondern auch unrein; der zweite Ton ist vollkommen ersetzt durch das Geräusch, das fast die ganze Diastole einnimmt. An der Basis hört man ein eben noch wahrnehmbares diastolisches Geräusch, das auf die Auskultationsstelle der Aorta beschränkt ist; über der Femoralis hört man nur einen Ton, komprimiert man die Femoralis mit dem Stethoskop, so hört man einen Ton und ein Geräusch. Am 15. November erscheint der erste Aortenton immer noch verstümmelt, aber nicht mehr blasend. Das Geräusch zur Zeit des zweiten Tones ist immer intensiv, breitet sich jedoch nur wenig über die Herzdämpfung aus, während es noch gut auf dem Rücken zu hören ist. Von Ende November an kann man über der Aorta einen schwachen Rest vom zweiten Ton hören, dem unmittelbar das Geräusch bekannten Charakters folgt. Dieser Restton verschwindet für einige Tage, als ein Digitalisinfus (0·60 *g*) verabfolgt worden ist. Der Spitzenstoß ist fast im sechsten Rippenzwischenraume, während er vorher nur bis zum fünften reichte. Die Herzschläge sind sehr stark und verbreitert, aber rhythmisch. Das Kardiogramm zeigt an dem absteigenden Schenkel in nächster Nähe des Gipfels eine starke sekundäre Elevation, der nach einem großen Intervall zwei andere Elevationen, die jedoch weniger deutlich sind, durch Schluß der Arterienklappen bedingt, folgen. Der Femoralpuls ist kräftig schleudernd; das Sphygmogramm zeigt den charakteristischen spitzen Gipfel, die dikrote Erhebung und eine zweite sekundäre Erhebung in der zweiten Hälfte des absteigenden Schenkels.

Am 28. Jänner wird das Tier getötet. Das Herz wiegt 100 *g*, seine Spitze wird ausschließlich vom linken Ventrikel gebildet. Die Wasserprobe

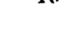
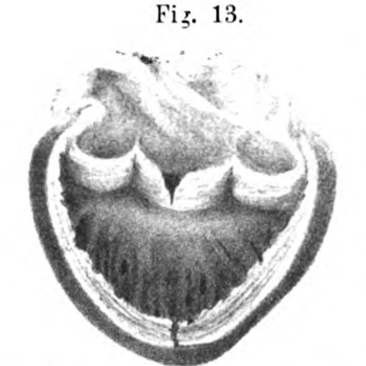




Fig. 13.



ist an den Aortenklappen positiv. Der linke Ventrikel ist 5·9 *cm* lang und 1·3 *cm* dick, der rechte Ventrikel 5·1 *cm* lang und 0·2 *cm* dick. Die rechte, halbmondförmige Klappe der Aorta ist an der Grenze ihres vorderen Drittels vom freien Rande bis zur Basis hin zertrümmert, die Ränder der beiden Klappenreste sind verdickt und mit Granulationen bedeckt. Endokard und Intima der Aorta sind unversehrt.

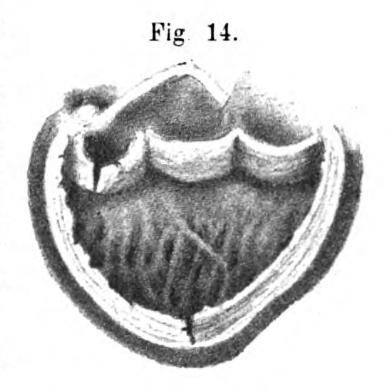
Hund XII. Operiert am 27. November 1901. Sofort nach der Operation hört man über der Auskultationsstelle der Aorta ein leichtes Geräusch, welches völlig den zweiten Ton vertritt. Dies Geräusch ist deutlicher wahrnehmbar im zweiten Rippenzwischenraum rechts vom Brustbein. Es breitet sich nach oben bis oberhalb der Schlüsselbeine aus, nach unten hin hört man es noch, wenn auch schwach, an der Herzspitze und über der Tricuspidalis und auch bis zu den Rippenbogen hin. Seitwärts verschwindet es sehr schnell, doch erscheint es wieder auf dem Rücken in der Gegend der dem Herzen entsprechenden Brustwirbel. Als wir nach einigen Tagen das Tier wiederum beobachten, können wir ein deutliches diastolisches Schnurren zur Rechten des Brustbeins im zweiten Zwischenrippenraum palpieren, von wo es sich in einem Umkreise von wenigen Zentimetern ausbreitet; die beiden Töne an der Basis sind durch Geräusche ersetzt, von denen das zweite lauter wahrnehmbar ist, das sich in der schon erwähnten Weise ausdehnt; entfernt man sich etwas von der Auskultationsstelle der Aorta, so hört man plötzlich einen ersten unreinen Ton statt des ersten Geräusches. Unmittelbar vor der am 30. Jänner 1902 vorgenommenen Tötung des Tieres wird der Hund noch einmal untersucht und man hört ein deutlich diastolisches Geräusch, das auf die rechte Seite des Brustbeins beschränkt ist, auf die Auskultationsstelle der Aorta, und einen Klang wie von schwirrenden Saiten hat. Über der Auskultationsstelle der Aorta hört man keine Töne, sondern nur Geräusche, von denen das zweite sehr rauh und in die Länge gezogen ist und auch wahrnehmbar ist, wenn man das Ohr vom Hörrohr weit abhält. Zur Linken des Brustbeins hört man sofort den ersten unreinen Ton. Der Spitzenstoß ist im sechsten Zwischenrippenraum, während er vor der Operation nur bis zum fünften reichte. Die Herzschläge sind sehr verbreitert, kräftig und etwas arhythmisch. Das Kardiogramm zeigt nichts Besonderes. Der Femoralpuls ist kräftig, breit und ausgesprochen schnellend. Das Sphygmogramm ist wenig charakteristisch und zeigt nur die Andeutung eines spitzen Gipfels und einen sehr schrägen katakroten Schenkel.

Bei der Autopsie wiegt das Herz 115 *g* (bei einem Hunde von 12·7 *kg*). Die Spitze wird nur vom linken Ventrikel gebildet. Die Wasserprobe an den Aortenklappen ist positiv. Die rechte, halbmondförmige Klappe der Aorta ist in ihrer Mitte vom freien Rande bis zum Ansatzrande hin zerrissen; entsprechend diesem Risse öffnet sich an der Wand des Septums, an der Basis dieser Klappe, ein großes elliptisches Loch mit einem sagittalen Durchmesser von 5 *mm* und einem kleineren transversalen



Durchmesser von 3 *mm*. Dieses Loch verengt sich und mündet in einen Spalt, der in dem intraventrikulären Septum von oben nach unten und von rechts nach links sich ausdehnt und durch einen engen longitudinalen Schlitz in der Mitte des Septums mit dem rechten Ventrikel in Verbindung steht; die Ränder des Loches sowohl wie die der beiden Klappenreste sind verdickt. Endokard und Intima der Aorta sind intakt.

Fig. 14.



Wir haben also bei unseren Versuchstieren fast alle denkbaren Varietäten von Insufficienz der Aortenklappen, von der einfachen Ritzwunde bis zur Perforation und weiter bis zur Schlitzung und schließlich völligen Zerreißung der Klappe, und dementsprechend haben wir eine vollkommene akustische Skala. Es erübrigt nun, die Beziehungen zwischen den Läsionen und den auskultatorischen Erscheinungen näher zu erörtern.

Wir müssen dabei genau die diastolische Phase der Herzaktion ins Auge fassen. Die Systole, durch den ersten Ton gekennzeichnet, endet mit dem Schluß der arteriellen Semilunarklappen, die schon, wie *Ceradini* nachgewiesen hat, geschlossen sind, wenn die Diastole einsetzt, ohne daß im Beginn der Diastole noch ein mehr oder minder großer Blutrücklauf nötig wäre, um die Klappen aus der ganz oder halb geöffneten Stellung in die vollkommene Schlußlage überzuführen. Die Untersuchungen *Hesses* und *Krehls* haben ergeben, daß durch die longitudinalen Fasern, die die innere Wand des Conus arteriosus durchsetzen, die arteriellen Ostien sich zu engen Spalten verjüngen, über denen sich der weite Hohlraum der Sinus Valsalvae und des Bulbus arteriosus ausbreitet. Der systolische Strom nun ruft, wenn er die stark verengten Ostien durchläuft, innerhalb der Sinus Valsalvae einen zentripetalen Strudel hervor, der die Öffnung der Semilunarklappen beendet und die Klappen in die Schlußstellung zu bringen sucht. Kaum ist dieselbe erreicht, so hört der systolische Zufluß auf, während infolge der lebhaften Blutströmung der zentripetale Strudel noch anhält. Dieser Klappenschluß würde nur ein momentaner sein, er wird aber dadurch zu einem länger andauernden, daß im Beginn der Diastole durch die ungeheueren Blutdruckdifferenzen im Ventrikel und in den Arterien die Blutsäule ganz gewaltig auf die schon geschlossenen Klappen drückt. Zu diesem Zeitpunkt setzt der zweite Ton ein, der also nicht mit dem arteriellen Klappenschluß zusammenfällt, sondern mit der Klappenspannung, die, da die Klappen schon geschlossen sind,

mit dem Beginn der Ventrikeldiastole einsetzt. Der zweite Ton kennzeichnet demnach den Beginn der Diastole und nicht das Ende der Systole, wie einige Autoren zu behaupten suchen. Die Blutsäule, die auf den halbmondförmigen Klappen lagert, wölbt sie nach dem Conus arteriosus zu und ruft längs der Arterien die negative Welle hervor. Der brüsken Klappenspannung folgt die Elastizitätsreaktion der Klappe, die die positive dikrote Welle hervorruft; letztere folgt unmittelbar auf die negative Welle *(Grashey, Edgren, Hoorwey, Hürthle, Luciani)*. In den Ventrikeln sinkt indessen, wie in den Vorhöfen, zu dieser Zeit der Diastole der Blutdruck rapid und bekanntermaßen bis zum Negativen hin, was die aktive Anfüllung des Herzens durch Blutaspiration von den Venen her zur Folge hat. Dieser ersten Periode der Diastole folgt eine zweite, etwas längere, in der der Druck in den Ventrikeln und in den Vorhöfen langsam steigt, um fast Null zu erreichen, womit die Präsystole der Vorhöfe einsetzt; das ist die Periode der passiven Füllung des Herzens durch die vis a tergo des venösen Blutstromes und durch den negativen Druck der Brusthöhle. Die von *Harvey* und *Haller* vertretene Lehre, daß die diastolische Anfüllung des Herzens rein passiv durch die von den Vorhöfen in der Präsystole anprallende Welle erfolgt, muß allmählich mehr und mehr jener anderen, von *Galenus* aufgestellten und von *Luciani* und *Stefani* wissenschaftlich erhärteten Theorie weichen, nach der das Herz in der Diastole wie eine Saugpumpe, in der Systole wie eine Druckpumpe arbeitet. Der Diastole folgt die Präsystole der Vorhöfe und dann die Systole der Ventrikel.

Bei einer Läsion der Aortensemilunarklappen, durch die dieselben insufficient beim Verschluß des Ostium arteriosum werden, können die Diastole und alle die Phänomene, die damit verbunden sind, mannigfach modifiziert werden. Wenn durch die Ventrikelsystole das Blut in die Aorta gepreßt ist, so kann in dem Moment, wo die Blutsäule der Arterie auf den geschlossenen Semilunarklappen lastet, durch die Klappenläsion der diastolische Ton modifiziert und ein Geräusch hervorgerufen werden. Die Veränderung des Tones kann zwei Ursachen ihre Entstehung verdanken: einmal kann die Wirkung eines der Tonfaktoren alteriert oder aufgehoben sein, anderseits kann ein neu entstandenes akustisches Phänomen die Wahrnehmung des Tones erschweren. Der diastolische Ton wird durch die Schwingungen der Aortensemilunarklappen und der Pulmonalsemilunarklappen hervorgerufen, ferner durch die in Spannung gesetzten Bulbi arteriosi und durch die Blutmasse. Von diesen verschiedenen Faktoren ist der wichtigste sicherlich die Schwingungen der Semilunarklappen, vor allem



der Aortensemilunarklappen. Eine Läsion irgendwelcher Art an diesen Klappen kann die Schwingungen derselben entweder modifizieren oder ganz aufheben, und es ist leicht einzusehen, daß die Aufhebung dieser Schwingungen eine schwerere und ausgedehntere Läsion verlangt, als die zu sein braucht, die genügt, die Schwingungen nur zu modifizieren. Die abnormen Schwingungen der Aortensemilunarklappen werden im Verein mit den übrigen normalen Schwingungen, denen der diastolische Ton seine Entstehung verdankt, diesem Ton einen besonderen Charakter oder ein besonderes Timbre verleihen, das ihn unrein oder unter besonderen Bedingungen metallisch erscheinen läßt. Diese Wirkung vermögen gewöhnlich die Ritzwunden, die Verdickungen, Verwachsungen und die mehr begrenzten Läsionen hervorzurufen. Die ausgedehnteren Zerstörungen reduzieren hingegen die Schwingungen der Aortensemilunarklappen bei dem diastolischen Ton auf ein Minimum und können sie bisweilen sogar gänzlich aufheben. Der auf diese Weise verstümmelte Ton erscheint dann kürzer, weniger intensiv und in einem vom Normalen abweichenden Timbre. Die Modifikation des Timbres und der Intensität erklären sich sehr gut, wenn man sich vorstellt, daß einer der Faktoren des Tones, und gerade der wichtigste, ausgeschaltet ist; die größere Kürze des Tones hängt davon ab, ob der Faktor, der in der Zeitfolge zuerst in Wirksamkeit tritt, ausgeschaltet ist, da wir doch wissen, daß der Aortenton dem Pulmonalton zeitlich etwas vorangeht. Sind also die Schwingungen der Aortensemilunarklappen reduziert — und hier genügt es schon, um den gleichen Effekt hervorzubringen, daß die Intensität der Schwingungen nachläßt — so ändert der diastolische Ton seine Klangfarbe und verliert an Intensität und Länge, und dieser letztere Verlust an Länge ist ganz und gar auf Konto des ersten Teiles desselben Tones zu setzen. Der Verkürzung und Abschwächung der akustischen Erscheinungen des Tones entspricht bei dem Kardiogramm die wenig ausgesprochene Elevation, die dem Schluß der Aortensemilunarklappen, deren Schwingungen mehr oder minder in Mitleidenschaft gezogen sind, ihre Entstehung verdankt.

Der verkürzte und abgeschwächte Ton wird sehr leicht durch eventuelle Geräusche verdeckt. Das Geräusch wird in unseren Fällen durch den Rückfluß des Blutes, durch die zertrümmerten Aortenklappen während der Diastole hervorgerufen. Bei den traumatischen oder experimentellen Läsionen der Aortensemilunarklappen kann also wenn es sich nur um einen einfachen Ritz ohne Zerreißung der Klappen handelt, ein Rückfluß des Blutes und damit ein Geräusch nicht auftreten, da in Wirklichkeit ja die Insufficienz fehlt, aber es besteht

doch eine derartige Alteration der Klappe, daß sie einen unreinen Ton zu geben vermag. In gleicher Weise fehlt das Geräusch, wenn die Retraktion oder die Zerstörung der Aortenklappen so gering ist, daß sie nicht ausreicht, um einen Strudel zu erzeugen; hier haben wir nun zwei Möglichkeiten; entweder es kommt überhaupt nicht so weit, daß sich ein Geräusch bildet, oder aber das Geräusch ist so leise, daß es leicht durch den Ton verdeckt wird. Wenn jedoch die Insufficienz eine gewisse Größe erlangt hat, so entsteht ein Geräusch, das zu dem diastolischen Ton in die allerverschiedensten Beziehungen treten kann. Wenn die Verkürzung oder Zerstörung der Klappe sich in bescheidenen Grenzen hält, jedoch noch so ausgedehnt ist, daß sich ein ausreichender Strudel zu bilden vermag, so wird im Beginne der Diastole die arterielle Blutsäule, die auf die halbmondförmigen Klappen drückt, zuerst denn zweiten Ton hervorrufen und dann, da sie die Passage frei findet, durch eine der lädierten Klappen sich hindurchdrängen und ein Geräusch verursachen, das unmittelbar nach dem Tone wahrzunehmen sein wird; von dem Tone bleibt dann ein mehr oder minder großer Rest zurück, je nachdem die Beziehungen der Länge und Intensität zwischen Ton und Geräusch sind. In diesem Falle besteht also ein mehr mesodiastolisches Geräusch, welches einen mehr oder weniger großen Teil der Protodiastole einnehmen kann. Ein intensives Geräusch wird stets einen größeren Teil des Tones ausfüllen, besonders wenn der Ton schon schwach ist und wenn die Insufficienz eine gewisse Ausdehnung angenommen hat. Das Geräusch wird sich jedoch nicht auf den letzten Teil der Diastole beschränken können, Telediastole oder Präsystole, da das Geräusch der Aorteninsufficienz durch die rückfließende Blutwelle unter Mitwirkung des Druckes in der Aorta und der Aspiration des Ventrikels entsteht; in dem Maße nun, wie das Blut der Aorta in den Ventrikel zurückfließt, sinkt der Blutdruck in der Aorta und steigt in dem Ventrikel, der sich gleichzeitig mit dem Blut aus dem Vorhof anfüllt; und wenn nun ein Druckgleichgewicht aufgetreten ist, hört der Rückfluß aus der Aorta und damit auch das Geräusch auf, das schon gleich von seinem Beginne an mehr und mehr an Intensität abnimmt. So kommt es, daß das Geräusch bei der Aorteninsufficienz immer im Beginn accentuiert erscheint und langsam in seiner Stärke sich verringert, um schließlich völlig aufzuhören. Nur dann, wenn durch Veränderungen an den Herzmuskelfasern der Ventrikel sich nicht mit einem Schlage, sondern in zwei Zeiten ausdehnt, nur dann kann durch die neue Aspiration ein diastolisches Geräusch entstehen, dessen Accentuation in der Telediastole liegt, wie das *Potain* und *Saint Cyr* in ihren Fällen beobachtet



haben. In den schwereren Fällen jedoch, wenn eine ausgedehntere Läsion die Klappenschwingungen stark beeinträchtigt und der Strudel erheblicher wird, überwiegt das Geräusch sehr über dem diastolischen Ton, der dadurch mehr oder minder vollkommen seines Aortenfaktors beraubt wird und sich im Antagonismus mit den beträchtlicheren Schwingungen eines kräftigeren Strudels befindet. Dieser Antagonismus zwischen Ton und diastolischem Geräusch regelt die auskultatorischen Erscheinungen bei der Insufficienz der Aortenklappen; in der Zeitfolge kommt immer zuerst der Ton und dann das Geräusch, je größer jedoch die Läsion, um so mehr unterdrückt das Geräusch den Ton. Bei den allerschwersten Aorteninsufficienzen kann das Geräusch indessen ganz und gar fehlen, wenn wegen der weiten Öffnung, die die rücklaufende Welle findet, die zur Bildung des Strudels notwendige Verengerung fehlt. Mehrere Fälle dieser Art hat *Leube* beobachtet, doch sind die Fälle sehr selten, auch hat man Einwendungen dagegen erhoben, da zwischen dem Lumen der Aorta und der Kapazität des Ventrikels immer eine Differenz besteht, die zur Bildung des Strudels völlig ausreichend erscheint.

Gleichen Schritt mit der Länge und Intensität des Geräusches geht auch seine Ausbreitung. Wenn bei geringer Klappenläsion das Geräusch kurz und leise ist, so breitet es sich auch nur in beschränktem Maße aus nach unten zu bis zur Herzspitze, indem es hier der Richtung des Stromes, der es erzeugt, folgt, nach oben zu reicht es auch bis zu den Schlüsselbeinen und im zweiten Zwischenrippenraum links hört man deutlich den diastolischen Ton, der den noch übriggebliebenen Resten der Aortensemilunarklappen und anderen gewohnten Faktoren sein Bleiben verdankt. Bei den schwereren Läsionen aber, wo die Wichtigkeit der Schwingungen der Aortensemilunarklappen zur Erzeugung des zweiten Tones abnimmt und die Intensität und Länge des Geräusches zunimmt, da wird letzteres in weitem Umkreis um die übrigen Auskultationsstellen herum, in der ganzen Präcordialgegend und in ihrer Nachbarschaft den Rest des diastolischen Tones verdecken.

Durch mechanische und chemische Mittel können wir das Geräusch bei der Aorteninsufficienz verändern; wir können es verstärken, wenn es schon vorhanden ist, und können es hervorrufen, wenn es wegen geringer Ausdehnung der Läsion noch nicht nachweisbar ist. Wenn wir das Herz durch mechanische Körperbewegungen oder durch Darreichung von herzstimulierenden Mitteln erregen, so können wir die Kontraktionsfähigkeit energisch steigern, derart, daß das Herz die Blutsäule in die Aorta mit solcher Schnelligkeit und Kraft hinein-

schleudert, daß die Arterie abnorm ausgedehnt wird, die nun in der darauffolgenden Systole auf die Blutsäule einwirkt und sie heftig gegen die Aortenklappen schleudert und so einen weit wirksameren Strudel hervorruft. Das Geräusch bei der Aorteninsufficienz, das von den Druckdifferenzen in der Aorta und im linken Ventrikel im Beginn der Diastole abhängt, findet die besten Entstehungsbedingungen, wenn sich durch Steigerung der systolischen Energie des linken Ventrikels in unmittelbarer Folge davon der Blutdruck in der Aorta vermehrt und dadurch die Druckdifferenzen zwischen Aorta und Ventrikeln erhöht werden. Daher kommt es, daß in den Perioden der Hyposystolie das Geräusch abnimmt; deshalb glaubt auch *Grocco*, daß die Intensität des diastolischen Geräusches bei der Aorteninsufficienz ein Maß abgibt für die systolische Energie und für den diastolischen Aspirationsgrad des Herzens, und zwar in noch höherem Maße als für die elastische Kraft der Arterie. Ruhe und sedative Mittel werden den gegenteiligen Effekt hervorrufen, sie werden das Geräusch abschwächen, ja es bis zum Verschwinden bringen können, wenn es von vornherein schon weniger intensiv war.

Die spontane Entwicklung des akustischen Phänomens bei der Aorteninsufficienz ist verschieden, je nachdem es sich um entzündliche oder traumatische Läsionen handelt. Bei der Insufficienz auf entzündlicher Basis ist die Entwicklung mehr oder weniger langsam progressiv und nur in vereinzelten Fällen kann sie unterbrochen werden, wenn sich ein künstlicher Ausgleich durch Ausdehnung eines unversehrt gebliebenen Klappenrestes herstellt. Bei der experimentellen Aorteninsufficienz jedoch bildet wie bei der traumatischen Aorteninsufficienz, die bei dem Menschen durch Klappenzerreißung auftreten kann, die streng progressive Entwicklung die Ausnahme. Im Moment der Klappendurchreißung setzt eine stürmische Herztätigkeit ein mit Tachykardie, häufigen Pausen und abortiven Systolen und in all diesem Wirrwarr vermag man sich nur schwer zurechtzufinden. In wenigen Stunden aber schon greift eine gewisse Ruhe Platz, die es jedem ermöglicht, genau die auskultatorischen Erscheinungen mit dem charakteristischen Geräusch oder dem unreinen Tone, falls sie nicht zu leise, wahrzunehmen, und mit geringer Übung kann man schon bald unmittelbar nach der Klappenläsion beides genau unterscheiden. In den ersten darauffolgenden Tagen nach dieser stürmischen Periode wird das akustische Phänomen gewöhnlich eklatanter; da, wo man zuerst nur einen einfachen, unklaren Ton wahrnahm, erscheint jetzt ein Geräusch, oder da, wo ein Geräusch schon gleich vom ersten Augenblicke an hörbar war, wird es jetzt deutlicher. Das Passieren des Blutstromes durch



die zerrissenen Klappen hindurch und die mechanische Funktion der lädierten Klappen selbst steigern in den ersten Tagen leicht die Verletzung: manch unversehrtes Klappenstück wird noch mehr zerrissen, die Wunde verbreitert sich mehr und mehr und die Bresche wird größer und größer. Zudem wird zu dieser Zeit das akustische Phänomen noch in besonderer Weise durch die Tätigkeit des Myokards bei der traumatischen Aorteninsufficienz gesteigert; während nämlich bei der Insufficienz auf entzündlicher Basis die Läsion sich langsam ausbildet und dementsprechend der Ausgleich des Myokards mit gleicher progressiver Langsamkeit ihr nachfolgt, tritt bei der traumatischen Insufficienz die Läsion brüsk mit einem Schlage in die Erscheinung und unmittelbar darauf tritt das Myokard in Tätigkeit, das dadurch seinerseits nur dazu beiträgt, ganz rapid die Kontraktionsfähigkeit des Herzens zu steigern und damit das Geräusch zu verstärken. Es gibt nur ganz wenig Fälle, bei denen diese kleine Periode der progressiven Entwicklung, die nur relativ kurz ist, ganz und gar fehlt. Nach dieser Zeit bleiben einige Fälle stationär oder entwickeln sich langsam weiter, wie die gewöhnlichen Fälle von spontaner Aorteninsufficienz. Sehr oft jedoch blassen die auskultatorischen Erscheinungen langsam ab, infolge einer natürlichen Neigung zur Ausheilung der traumatischen Läsionen. An den zerrissenen Klappen setzt wie bei jedem anderen Organ oder zertrümmerten Gewebe ein Vernarbungsprozeß ein, der mehr oder minder zur völligen klinischen Ausheilung führen kann. Das Narbengewebe der Klappenreste vermag fast stets einen Teil der Bresche auszufüllen, und bisweilen gelingt auch der völlige Abschluß damit.

Es ist natürlich, daß, wenn so die Größe der Läsion sich verkleinert, dementsprechend, wie ich das schon oben erwähnt habe, auch das akustische Phänomen abklingen muß, das in umgekehrter Reihenfolge die progressive Skala durchläuft, die wir bei den immer schwerer und schwerer werdenden Läsionen passiert haben. Und wenn die Klappenbresche sich vollkommen schließt, wird das Geräusch gänzlich schwinden und wird seinen Platz einem unreinen Ton räumen, der den abnormen Schwingungen des Narbengewebes seine Entstehung verdankt.

Dieses ganze lange Raisonnement, das wie ein theoretisches, phantastisches Hirngespinnst erscheinen könnte, ist nur das Resumé einer langen Reihe von mit großer Sorgfalt ausgeführten täglichen Tierversuchen, von denen ich oben kurz die Krankengeschichten erwähnt habe, und von noch vielen anderen, deren Krankengeschichte ich mir ersparen möchte, um nicht von ein und demselben Läsions-

typus mehrere Beispiele anzuführen. Aus den großen Umrissen dieser Tierprotokolle kann ein jeder den Beweis für diese sehr theoretischen Erklärungen schöpfen, die mir eine mühevolle Erläuterung von Fall zu Fall ersparen.

Interessant ist übrigens die Tatsache, daß unter einer so großen Anzahl von verschiedenen Typen kein Fall sich findet, der ein musikalisches Geräusch gezeigt hat. Klappenfenster, kleine Klappenperforationen *(Capozzi)*, vibrierende Klappenzungen und Fädchen *(Verardini, dell' Acqua)*, Klappenadhärenzen und Falten *(Castellino)* fehlen unter meinen Versuchshunden nicht. Das zeigt, wie dunkel noch die Entstehung dieses Phänomens ist, über das schon so unendlich viel geschrieben ist.

Einige gesonderte Betrachtungen verdient noch das akustische Phänomen mit Bezug auf die anatomischen Veränderungen im letzten Falle. Die Zerreißung einer der Aortensemilunarklappen und das dementsprechende diastolische Geräusch bieten nach dem, was ich oben auseinandergesetzt habe, nichts Besonderes dar. Aber die Perforation des Septum interventriculare durch einen von oben nach unten, von rechts nach links und in geringem Grade auch von hinten nach vorne sich ausbreitenden Spalt stellt ein Ereignis dar, wie man es klinisch sonst nicht zu sehen gewohnt ist und wie wir es auch experimentell nur in dem einen Fall hervorrufen konnten. Beim Beginn der Autopsie hat sicherlich niemand daran gedacht, eine so eigenartige Läsion zur Erklärung des systolischen Geräusches über der Auskultationsstelle der Aorta vorzufinden. Die Entstehung dieses Geräusches erschien erst auf dem Sektionstische erklärbar, da man zuerst doch einfach an eine die Insufficienz komplizierende Klappenstenose durch Verwachsungen zwischen den zerrissenen Klappenresten gedacht hatte. Das Geräusch war hingegen dadurch verursacht, daß in der Systole ein Teil des Blutes, aus dem rechten Ventrikel herausgepreßt, durch den das Septum durchsetzenden Spalt hindurchdrang und durch eine enge, rundgezackte Öffnung in den der zerrissenen Aortensemilunarklappe entsprechenden Sinus Valsalvae sich ergoß. Wir haben also ein genau auf die Aorta lokalisiertes, organisches systolisches Geräusch, das aber weder einer Stenose noch einer Atheromatose seine Entstehung verdankt. Bei dem engen Kaliber des intraventrikulären Spaltes konnte das Geräusch weder sehr laut noch auch sehr ausgebreitet sein, an der linken Seite des Brustbeins erschien deshalb schon der erste Ton wieder und an der Auskultationsstelle der Aorta war das Geräusch rein diastolisch. War nun diese interventrikuläre Kommunikation bei dem akustischen Phänomen der Insufficienz gar nicht beteiligt?



Schwer ist es, den Beweis hierfür zu führen, doch deutet alles daraufhin, daß man diese Annahme aufrecht erhalten muß. Ein Teil des rückläufigen Stromes, der die Klappenbresche traf, konnte auch sehr gut durch diese interventrikuläre Kommunikation hindurchgelangen und an derselben Stelle ein diastolisches Geräusch hervorrufen, das sich notwendigerweise mit dem diastolischen Geräusch der Insufficienz summieren mußte.

Ehe ich diese theoretischen Betrachtungen über die auskultatorischen Erscheinungen am Herzen bei der Aorteninsufficienz beschließe, möchte ich noch einige Worte über die entsprechende Palpation des Geräusches, über das Schnurren verlieren. Das Schnurren hat, wie wir wissen, mit dem Geräusch gewöhnlich die Entstehung, den Sitz, die Ausbreitungsgrenzen und die klinische Bedeutung gemein. Bei der Insufficienz der Aortenklappen indessen ist das Schnurren verhältnismäßig selten. Im allgemeinen ist das Schnurren immer an ein kräftiges Geräusch gebunden und ist deshalb nur bei erregter Herztätigkeit wahrnehmbar. Das ergibt sich auch in großen Zügen aus meinen Beobachtungen. Doch existieren auch Fälle, in denen das Schnurren nicht im Verhältnis zur Intensität des Geräusches steht, sondern sogar mit ihm kontrastiert. *Leichtenstern* behauptet deshalb, daß der Blutstrudel bisweilen genügende Intensität besitzt, um als Schnurren wahrgenommen zu werden, aber nicht ausreichende Schnelligkeit, um dem Ohr als Geräusch zu imponieren, und daß er umgekehrt zuweilen reißend genug ist, um ein Geräusch zu verursachen, doch daß dann die große Anzahl der Schwingungen der Deutlichkeit des Schnurrens hinderlich ist. Jedenfalls ist das Schnurren ein bei weitem weniger hervorragendes diagnostisches Merkmal als das Geräusch und ist auch weniger zu feinen Unterscheidungen geeignet.

Zu den auskultatorischen Erscheinungen bei der Aorteninsufficienz gehören auch einige in den Blutgefäßen wahrnehmbare akustische Phänomene, so vor allem der Doppelton von *Traube* und das intermittierende doppelte Cruralgeräusch von *Duroziez*. Der *Traube*sche Doppelton ist über der Cruralis dann zu hören, wenn man, ohne mit dem Stethoskop einen Druck auszuüben, auskultiert; nach *Traube* wird er durch die Überdehnung der Arterienwandung bei der Gefäßdiastole und durch die rapide und vollkommene Kontraktion während der Systole hervorgerufen. Das Phänomen ist indessen bei der Aorteninsufficienz weder konstant noch ausschließlich, da es auch schon bei der Mitralstenose *(Weil)*, bei der Bleivergiftung *(Matterstock)*, bei Syphilis *(Borsutzki)* und während des vierten bis fünften Monats der Schwangerschaft *(Gerhardt)* nachgewiesen ist. Das *Duroziez*sche intermittierende,



doppelte Cruralgeräusch besteht aus zwei, in kurzem Intervall aufeinanderfolgenden Geräuschen, die dann entstehen, wenn man die Arterie mit dem Stethoskop mehr oder minder stark komprimiert. Die Entstehung dieses Geräusches erklärt sich leicht, wenn man sich vorstellt, daß an der Kompressionsstelle eine artefizielle momentane Stenose gebildet wird, durch die sich erst die zentrifugale systolische Blutwelle hindurchpreßt und später dann während der Herzdiastole eine sehr energische zentripetale Welle. Das erste der beiden Geräusche kann auch unter normalen Bedingungen auftreten; das zweite hat für die Diagnose der Aorteninsufficienz eine mehr spezifische Bedeutung, wenn es auch schon bei Mitralfehlern, bei Aortenaneurysmen, bei Atheromatose, bei Anämie, bei Typhus, Bleivergiftung und Schrumpfniere beobachtet worden ist. Und in der Tat hört man besonders über der Cruralis bei den schweren Formen der Aorteninsufficienz nur dieses zweite Geräusch, da ja das erste Geräusch nur die Umwandlung des Tones darstellt, den man normalerweise über allen etwas bedeutenderen Arterien im Augenblicke ihrer Diastole wahrnehmen kann. Die rückfließende Welle, die den zweiten Ton erzeugt, wird durch die Hypertension verursacht, die während der brüsken systolischen Welle sich unterhalb dem Kompressionspunkt entwickelt, und durch die Hypotension, welche sich im Gegensatz dazu beim Beginne der Herzdiastole oberhalb derselben ausbildet. Diese Druckdifferenz ruft den Rückfluß einer Blutwelle hervor, die an der Stelle des Kompressionspunktes ein Geräusch erzeugt, das mit der arteriellen Systole und der Herzdiastole zusammenfällt. Dies Geräusch also ist der Effekt und der Ausdruck einer brüsken und energischen Systole und einer arteriellen diastolischen Hypotension und steht infolgedessen in innigster Beziehung zu dem Kompressionsgrade oder zur Abplattung der Arterie und zur systolischen Energie des Myokards. Der eine dieser Faktoren, der Kompressionsgrad der Arterie, läßt sich ganz nach unserem Willen regulieren; der andere, die systolische Energie des Myokards, ist an den Ernährungszustand des Herzmuskels gebunden, respektive an die Tätigkeit des Myokards bei der Klappenläsion, und infolgedessen in direkter Weise an die Ausdehnung der Klappenläsion selbst. Die Differenzen des Blutdruckes und das Geräusch, das ihnen seine Entstehung verdankt, stehen also in direkter Beziehung zur Intensität der Klappenläsion und zur Tätigkeit des Myokards. Die Protokolle meiner Versuchshunde liefern den evidenten Beweis für dieses Gesetz.

Von der systolischen Energie des Herzmuskels bei der Aorteninsufficienz haben wir den mathematischen Beweis bei unseren Versuchshunden, bei denen nach der Operation der Druck in den Gefäßen

verdoppelt war. Der Hypertension und der Gewalt der systolischen Welle verdanken noch viele andere Gefäßphänomene ihre Entstehung, die auch alle bei unseren Versuchstieren, soweit sie sich überhaupt bei Tieren feststellen lassen, beobachtet sind; so der sichtbare Puls nach *Corrigan* oder das Tanzen der Arterien, das die Weite und Energie der arteriellen Diastole ausdrückt, ferner der sichtbare Kapillarpuls nach *Quincke* und endlich der fortgeleitete Mandelkarotidenpuls oder das *Fr. Müller*sche Zeichen, alles Phänomene, die der Tatsache ihren Ursprung verdanken, daß anstatt eines kontinuierlichen, regelmäßigen Blutstromes auch in den Kapillaren infolge der Energie des Herzimpulses ein intermittierender und rhythmischer Strom zu herrschen pflegt.

Die energischen und brüsken Systolen der Aorteninsufficienz geben auch dem Puls einen besonderen Charakter von Kraft und Fülle, und wegen der schnellen Entleerung des arteriellen Blutinhaltes durch die insufficienten Klappen zeigt auch der Puls etwas Schnellendes und wird schließlich schleudernd. Diese Pulscharaktere geben dem Sphygmogramm eine besondere Form (*Corrigan*scher Puls). Durch die Kraft und die Fülle des Pulses erhebt sich der aufsteigende Schenkel ganz rapid zur höchsten Höhe und bei der schnellen Entleerung des arteriellen Blutinhaltes fällt der absteigende Schenkel besonders in seinem ersten Teile gleichfalls rapid, so daß ein sehr spitzer Gipfel wie ein Haken sich bildet, und der absteigende Schenkel, da er weniger schräg als in der Norm verläuft, ist sehr nahe dem aufsteigenden Schenkel gelagert. Bei der Aorteninsufficienz ist außerdem die Rückstoßelevation sehr reduziert, da durch den Rückfluß in den Ventrikel die Größe der dikroten Welle oder des Rückpralles verringert ist; die letztere muß sich verringern, je größer der Strudel ist, und muß demnach im umgekehrten Verhältnis zur Ausdehnung des Klappenfehlers stehen. Indessen wenn auch die Insufficienz der Aortenklappen sehr groß ist, so wird doch die Rückstoßelevation schwerlich gänzlich fehlen können, da ja ein Anprall auch an der dem Conus arteriosus gegenüber befindlichen Ventrikelwand stattfinden kann. Bei der arteriellen Hypertension wird man bei der Insufficienz der Aortenklappen sehr leicht sekundäre Elastizitätselevationen am absteigenden Schenkel finden, unendlich schwer jedoch am aufsteigenden Schenkel. *Henderson, Tripier* und viele andere nahmen seinerzeit an, daß bei der Aorteninsufficienz ein größeres Intervall bei der zeitlichen Aufeinanderfolge von Arterienpuls und Herzsystole die Regel sei. *F. Franck* jedoch stellte fest, daß man irrtümlicherweise als Symptom der Ventrikelsystole den diastolischen, auf Wiederanfüllung des Ventrikels durch die rückwärts-

laufende Aortenwelle beruhenden Anprall betrachtet habe; nach *F. Franck* ist also die scheinbare Verzögerung gesteigert, die wirkliche Verzögerung jedoch verringert. Meine eigenen Untersuchungen geben *F. Franck* vollkommen recht, so daß man also annehmen muß, daß bei der Aorteninsufficienz infolge des energischen Einströmens der systolischen Welle in ein leeres arterielles System das zeitliche Intervall zwischen Puls und Systole sich verringert.

Schlußfolgerungen. Bei der Aorteninsufficienz stehen die auskultatorischen Erscheinungen in inniger Beziehung zur Ausdehnung der anatomischen Veränderungen, so daß man eine akustische Skala entsprechend einer Serie progressiv zunehmender Läsionen konstruieren kann.

Diese akustische Skala beginnt mit dem einfachen, unreinen diastolischen Aortenton und endet mit dem den Ton völlig ersetzenden diastolischen Geräusch; die Zwischenstufen bilden Fälle mit Ton und Geräusch, das immer den letzten Teil des Tones verstümmelt, und zwar um so mehr, je ausgedehnter die anatomische Veränderung ist. Das Geräusch bei der Aorteninsufficienz ist niemals telediastolisch und kann auch niemals einfach protodiastolisch sein, sondern es ist mesodiastolisch oder proto-mesodiastolisch. Das proto-mesodiastolische Geräusch, das die ersten beiden Zeiteinteilungen der Diastole einnimmt, ersetzt völlig den Ton und hängt immer ab von einer ausgedehnteren Klappenläsion, ausgedehnter als die, die ein mesodiastolisches Geräusch verursacht, das nur einen Teil der Protodiastole ausfüllt. In diesem letzteren Falle geht dem Geräusch immer der Rest eines zweiten Tones voraus, der mehr oder weniger lang ist, je mehr oder minder schwer die Klappenveränderung ist. Trotzdem die Läsion unverändert bleibt, kann doch ein proto-mesodiastolisches Geräusch sich durch spontane oder willkürlich hervorgerufene Hyposystolie in ein mesodiastolisches umwandeln, ebenso wie umgekehrt das mesodiastolische Geräusch durch spontane oder willkürlich hervorgerufene Hyperaktivität des Herzens in ein proto-mesodiastolisches Geräusch übergehen kann. Zwischen mesodiastolischem und proto-mesodiastolischem Geräusch findet sich eine ganze Reihe von Abarten, in denen das mesodiastolische Geräusch, ohne den zweiten Ton völlig auszufüllen, nur einen mehr oder weniger bedeutenden Teil der Protodiastole einnimmt, je nachdem die Klappenveränderung mehr oder weniger schwer ist.

Bei den allerleichtesten Aorteninsufficienzen kann das Geräusch ganz und gar fehlen und es bleibt nur ein unreiner Ton bestehen, der besonders den Klappenverdickungen und den Klappeneinrissen zu



eigen ist, ohne daß eine wahre Insufficienz vorliegt; ist jedoch die Insufficienz nicht sehr leicht, so kann man, wenn man durch mechanische oder chemische Mittel die Herztätigkeit anregt, ein mesodiastolisches Geräusch hervorrufen.

Je mehr der zweite Ton verstümmelt oder vom Geräusch überflügelt wird, um so mehr schwächt sich auf dem Kardiogramm die durch Schluß der Aortensemilunarklappen hervorgerufene Rückstoßelevation ab.

Die Fenster und kleinen Klappenperforationen, die schwingenden Zipfel und Fäden, die Verwachsungen und Falten der Klappen vermögen kein musikalisches Geräusch hervorzubringen.

Die spontane Entwicklung des akustischen Phänomens bei der experimentellen Aorteninsufficienz pflegt nach einer sehr kurzen Periode von äußerst stürmischer Herztätigkeit nur kurze Zeit progressiv zu sein, um dann langsam regressiv zu werden, infolge der Neigung zum Wiederausgleich der Klappenläsionen, die zuweilen völlig vernarben können.

Das Schnurren bei der Aorteninsufficienz ist nicht an konstante Gesetze gebunden, im allgemeinen jedoch ist es mehr ein Begleiter der schwereren Läsionen und wechselt immer entsprechend dem Geräusch, stellt indessen ein weniger sicheres Symptom dar.

Bei der experimentellen Aorteninsufficienz fehlen auch die der spontanen oder entzündlichen Insufficienz eigentümlichen Gefäßerscheinungen nicht, so die Hypertension, das Arterienhüpfen, das *Fr. Müller*sche und das *Duroziez*sche Phänomen, die charakteristische sphygmographische Kurve, die geringe Rückstoßelevation, die Verkürzung des Zeitintervalls zwischen Arterienpuls und Herzschlag.

Bei der experimentellen Aorteninsufficienz lassen sich, falls sonst absolute Asepsis gewaltet hat, am Endokard und an der Aortenintima keinerlei entzündliche Erscheinungen nachweisen.



(Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der k. k. Universität Innsbruck.)

Über Baktericidie und Agglutination im Normalblute.

Von

Professor Dr. M. Löwit

und

Dr. Karl Schwarz,

Assistenten am Institute.

(Mit 41 Tabellen im Texte.)

I. Baktericidie und Agglutination im Normalserum und im künstlichen Plasma.

(Schluß.)

c) Oxalatplasma.

Das Oxalatplasma wurde nach dem Vorgange von *Arthus* und *Pagès*[1]) durch Auffangen des Carotisblutes in 1—3%iger steriler Lösung von oxalsaurem Natron in solchem Verhältnis hergestellt, daß daraus ein Gehalt von 1—3‰ im Oxalatplasma resultierte, doch wurde in der Regel nur mit 1‰ Oxalatplasma gearbeitet. Da das Oxalat im Blute sowohl als in völlig klarem Serum Fällungen hervorruft, welche mikroskopisch den Charakter plättchenartiger Niederschläge besitzen, so muß zur Darstellung eines klaren Oxalatplasma eine energische Zentrifugierung der Mischung vorgenommen werden, wobei dann das Filtrieren des Plasma völlig vermieden werden kann. Auf eine nähere Untersuchung dieser Fällungen sind wir nicht eingegangen. Wir lassen im folgenden zunächst einige Beispiele über die hier in Betracht kommenden Wirkungen des Oxalatplasma aus unseren Versuchsprotokollen folgen, wobei wir hauptsächlich nur die möglichst lückenlosen Reihen ausgewählt haben (Tabellen XVI—XXI).

Das Oxalatplasma wurde auch vor uns bereits mehrfach zu baktericiden Versuchen verwendet, so unter anderem von *Gengou*[2]) und

---

[1]) Archiv de phys. norm. et pathol. 1890, Sér. V, T. II, pag. 739.

[2]) Annales de l'Institut Pasteur. 1901, T. XV, pag. 232.

Tabelle XVI. 9. November 1902. Hamadryas macacus. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Oxalatplasma 1‰	2571	1024	0	1	0	37°	V. 0 und 1:4. Keine Agglutination auch nach 24 Stunden	F. V
Normalserum	2357	1408	18	2	0	37°	V. 0 und 1:4. Wie vorausgehend	F. II
Inaktives Serum (1 Stunde 56°)	2417	7112	14720	∾	∾	37°	V. 0 und 1:4. Wie vorausgehend	F. V

Tabelle XVII. 10. Juni 1902. Kaninchen, 1700 *g*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach $3^1/_2$ Stunden	Nach $6^1/_2$ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Oxalatplasma 1‰	2987	0	0	0	0	37°	V. 0. Nach $1^1/_2$ Stunden ma und mi Agglutination; gegen Cholera Kr. ebenso	F. IV
Oxalatplasma 2‰	2048	10	0	0	0	37°	V. 0. Nach 1 Stunde ma und mi Agglutination; gegen Cholera Kr. ebenso	F. III
Oxalatplasma 3‰	3196	0	0	0	0	37°	Wie vorausgehend	F. II
Normalserum	3620	0	0	0	0	37°	V. 0. Nach 20 Minuten ma und mi Agglutination, nach 10 Stunden Klärung	F. I
Normalserum + 1‰ Na. oxal.	3468	0	0	0	0	37°	V. 0. Nach 1 Stunde ma und mi Agglutination	—
Normalserum + 2‰ Na. oxal.	3647	0	0	0	0	37°	Wie vorausgehend	—

Fortsetzung der Tabelle XVII.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Injektion	Nach 1 Stunde	Nach $3^1/_2$ Stunden	Nach $6^1/_2$ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Normalserum + $3^0/_{00}$ Na. oxal.	3197	0	0	0	0	37°	V. 0. Nach 1 Stunde ma und mi Agglutination	—
Inaktives Serum (1 Stunde 58°)	4864	5632	∞	∞	∞	37°	V. 0. Keine Agglutination auch nach 24 Stunden	F. III

Tabelle XVIII. 16. Juni 1902. Kaninchen, 1420 *g*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Oxalatplasma $1^0/_{00}$	5624	214	0	0	0	37°	V. 0. Nach 2 Stunden ma und mi Agglutination	F. IV
Normalserum	5842	1624	514	12	0	37°	V. 0. Nach 20 Minuten ma und mi Agglutination, nach 15 Stunden Klärung	F. II
Normalserum + $1^0/_{00}$ Na. oxal.	5218	972	118	0	0	37°	—	—
Inaktives Serum (1 Stunde 56°)	6015	8472	18874	∞	∞	37°	V. 0. Auch nach 20 Stunden keine Agglutination	F. IV
Inaktives Serum (1 Stunde 56°) + $1^0/_{00}$ Na. oxal.	5576	8012	16632	∞	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	—
Inaktives Oxalatplasma $1^0/_{00}$ (1 Stunde 56°)	6228	7674	19027	∞	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	—

Tabelle XIX. 27. Juni 1902. Großer Hund, 8 *kg*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Oxalatplasma 1⁰/₀₀	10240	2212	1792	2560	∞	37⁰	V. 0. Nach $^3/_4$ Stunden mi deutliche Agglutination. Bei Impfung mit Cholera Kr. Gerinnung nach 11 Minuten	F. III
Oxalatplasma 2⁰/₀₀	5976	678	1	0	0	37⁰	V. 0. Nach 1 Stunde mi, nach 3 Stunden ma Agglutination	F. IV
Normalserum	2920	1152	192	83	12056	37⁰	V. 1:2. Nach $^3/_4$ Stunden mi, nach 3 Stunden ma Agglutination	F. II
Normalserum + 1⁰/₀₀ Na. oxal.	3200	0	81	0	0	37⁰	V. 1:2. Nach 3 Stunden ma und mi Agglutination	—
Normalserum + 2⁰/₀₀ Na. oxal.	4116	1792	3	1	0	37⁰	V. 1:2. Wie vorausgehend	—
Inaktives Serum (1 Stunde 60⁰)	3840	4416	18276	∞	∞	37⁰	V. 1:2. Nach 20 Stunden mi Agglutination	F. VI
Inaktives Serum (1 Stunde 60⁰) + 1⁰/₀₀ Na. oxal.	4096	7040	22871	∞	∞	37⁰	V. 1:2. Wie vorausgehend	—
Inaktives Serum (1 Stunde 60⁰) + 2⁰/₀₀ Na. oxal.	5696	0	16512	∞	∞	37⁰	V. 1:2. Wie vorausgehend	—

Tabelle XX. 2. Juli 1902. Große Hündin, 6 *kg*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach $6^1/_2$ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Oxalatplasma $1^0/_{00}$	12798	384	320	0	0	37°	V. 0. Nach 4 Stunden ma und mi Agglutination	F. IV
Normalserum	7232	2368	492	1151	∞	37°	V. 0. Nach 15 Minuten ma und mi Agglutination, nach 20 Stunden Klärung und Sedimentierung	F. II
Normalserum + $1^0/_{00}$ Na. oxal.	6925	690	320	512	∞	37°	V. 0. Nach 2 Stunden ma und mi Agglutination	—
Inaktives Serum (1 Stunde 60°)	7741	9156	∞	∞	∞	37°	V. 0. Nach 20 Stunden ma und mi Agglutination	F. IV
Inaktives Serum ($^3/_4$ Stunden 60°) + $1^0/_{00}$ Na. oxal.	7450	9872	∞	∞	∞	37°	V. 0. Nach 20 Stunden Agglutination nicht kenntlich	—
Tabelle XXI. 16. Juli 1902. Große Gans. — Typhus S.								
Oxalatplasma	2257	Flockenbildung				37°	V. keine. Nach wenigen Minuten flockige Fällung	F. VII. Das unverdünnte Oxalatplasma zeigt bei 37° nach 15 Stunden [1]) spontane Gerinnung
Normalserum	2197	26	Flockenbildung			37°	V. 0. Nach $^1/_2$ Stunde flockige Fällung	F. II
Normalserum + $1^0/_{00}$ Na. oxal.	2279	Flockenbildung				37°	—	—
Inaktives Serum ($^1/_2$ Stunde 60°)	2171	1920	5760	14400	∞	37°	V. 1 : 4. Auch nach 20 Stunden keine Agglutination	F. VI. Nach *Floresco* starke flockige Gerinnung nach 15 Stunden
Inaktives Serum ($^1/_2$ Stunde 60°) + $1^0/_{00}$ Na. oxal.	2401	3717	6096	12040	∞	37°	—	—

[1]) Nach *Floresco* schwache flockige Gerinnung nach 15 Stunden.

von *Pettersson*[1]). *Gengou* hält das Oxalatplasma (vom Kaninchen) für das Studium der Bakteri**c**idie im Plasma nicht für verwertbar, weil nach seinen Ergebnissen ein entsprechender Oxalatzusatz zum aktiven Serum einen Teil der Baktericidie in demselben vernichtet. Doch hat bereits *Pettersson*[2]), dessen Angaben wir in diesem Punkte völlig bestätigen können, darauf hingewiesen, daß die Vernichtung der Baktericidie durch den Oxalatzusatz zum Normalserum allerdings für die von *Gengou* geprüften Mikroben (Milzbrand und Cholera), nicht aber für Typhus- und Colibacillen in Betracht kommt. Diesen letzteren gegenüber kann also das Oxalatplasma sehr wohl zum Studium der angeregten Frage verwendet werden.

Übereinstimmend mit den Beobachtungen von *Pettersson* geht nun auch aus unseren Untersuchungen hervor, daß das Oxalatplasma vom Affen, Kaninchen, Hund und von der Gans eine stark baktericide Eigenschaft gegenüber dem Typhusbacillus besitzt; allein, die zu beantwortende Frage muß dahin gestellt werden, ob aus diesem Umstande auch auf das Vorhandensein der Baktericidie im strömenden Normalplasma oder im Normalplasma überhaupt geschlossen werden darf.

Die Verhältnisse im Oxalatplasma der Gans sollen hier der Hauptsache nach unerörtert bleiben. In dem erwähnten Beispiele (Tabelle XXI) trat im unverdünnten und auch im verdünnten (1:20) Oxalatplasma, aber auch im verdünnten und unverdünnten Normalserum nach der Impfung mit dem Typhusstamme[3]), noch intensiver aber bei Verwendung einer Pyocyaneuskultur binnen kurzer Zeit ein starker flockiger Niederschlag auf, der bei der mikroskopischen Untersuchung aus großen glänzenden, plättchenartigen Elementen zusammengesetzt erschien, zwischen welchen die verschiedenen Mikroben eingeschlossen waren. Für das Studium der baktericiden und agglutinierenden Wirkungen des Gänseserums erwies sich dieser Umstand als sehr störend, weshalb diese Verhältnisse an diesem Blute nicht weiter verfolgt wurden. Wohl aber wurden diese Beobachtungen der Ausgangspunkt einer Studie über die Agglutination, auf welche an einer anderen Stelle zurückzukommen sein wird.[4]) Es sei aber gleich an

[1]) l. c.

[2]) l. c., S. 54 f.

[3]) Auch bei der Einsaat von Cholera- und Colibacillen traten manchmal ganz analoge Resultate auf, manchmal kam es nach kurzer Zeit zur vollständigen Gerinnung, namentlich im Serum.

[4]) In nicht genügend zentrifugiertem Magnesium- und Oxalatplasma vom Kaninchen sind ganz analoge Plättchenausfällungen vorhanden, die gelegentlich wohl gleichfalls das Bild der Agglutination vortäuschen können. (Vgl. Zentralblatt für Bakteriologie etc. Orig. 1903, Bd. XXXIV, S. 156 ff.)



dieser Stelle bemerkt, daß bei anderen Gänsen und Enten eine derartige flockige Fällung nach der Einsaat von Mikroben nicht zur Beobachtung kam. In solchen Fällen verhielt sich dann das Vogelplasma und Serum bezüglich Baktericidie und Agglutination ganz analog wie Säugerplasma und Serum. Dagegen machte sich auch dann die Tendenz des Vogelplasma (Oxalat- und Fluorplasma) zur Gerinnung nach der Einsaat der Mikroben in stärkerem Grade als bei den entsprechenden Säugerplasmen geltend.

Die Oxalatplasmen vom Affen, Kaninchen und Hunde erwiesen sich nun, ohne daß in ihnen derartige störende flockige Fällungen zu stande kommen, wie sie am entsprechenden Vogelplasma gelegentlich auftreten, als stark baktericid gegenüber Typhus, und hier kann es geradezu als Regel angesprochen werden, daß die baktericide Wirkung im Oxalatplasma stärker ausgeprägt ist als im zugehörigen Normalserum allein, und auch stärker als in diesem nach erfolgtem Zusatz der entsprechenden Menge von oxalsaurem Natron. Dabei muß besonderer Nachdruck darauf gelegt werden, daß der entsprechende Salzzusatz zum aktiven Serum die baktericide Wirkung dieses Gemenges nicht auf jenen Grad hebt, den das entsprechende Oxalatplasma besitzt.

Das geht deutlich aus den Tabellen XVIII und XX hervor, während die Tabelle XIX bei der Beurteilung dieser Verhältnisse nicht recht verwertet werden kann, weil leider die Einsaat in das 1‰ige Oxalatplasma im Vergleich mit den anderen Plasmen und Seris zu groß ausgefallen war. Es geht aber auch aus diesem Versuche hervor, daß die baktericide Wirkung des Normalserum + 1‰ Natriumoxalat größer war als jene des Normalserum allein. Die Tabelle XVII gibt für die hier in Betracht kommende Frage gar keine Anhaltspunkte, weil hier schon die baktericide Wirkung des Normalserum allein eine ebenso starke wie jene des Oxalatplasma ist.

Daß der Zusatz des Natriumoxalates allein nicht bereits eine Hemmung oder Beeinträchtigung des Bakterienwachstums im Plasma und im Serum bedingt, geht, wie auch *Pettersson*[1]) betont, klar daraus hervor, daß der Zusatz des Oxalates zum inaktiven Serum (Tabelle XVIII, XIX, XX) keinerlei zahlenmäßig erkennbare Beeinträchtigung des Bakterienwachstums gegenüber dem inaktiven Serum allein bewirkt, und daß auch im inaktivierten Oxalatplasma (Tabelle XVIII) unbeschränktes Bakterienwachstum vorhanden ist.

Daß das Oxalat (innerhalb gewisser Grenzen) weder ein Gift für die Bakterien ist, noch die Erhöhung der Salzkonzentration durch

[1]) l. c., S. 56.



Erhöhung der Plasmolyse bei derartigen Versuchen eine Rolle spielt, wurde bereits von *Pettersson* betont. Die Frage, warum im Oxalatplasma eine gegenüber dem Normalserum und dem Normalserum + Oxalatzusatz verstärkte baktericide Wirkung vorhanden ist, wurde nicht näher geprüft. Als wahrscheinlich darf es nach der Gesamtheit der Erscheinung wohl angesehen werden, daß hierbei nicht bloß eine Begünstigung der baktericiden Wirkung selbst, sondern möglicherweise auch eine Begünstigung jener Verhältnisse vorliegt, welche an der Entstehung der baktericiden Wirkung beteiligt sind. Wenn nun aber *Pettersson* aus dem Umstande, daß er das künstliche Plasma bezüglich der Baktericidie dem Serum überlegen fand, ferner aus dem Umstande, daß das Oxalatplasma und das Citratplasma (vgl. später) stets stärker baktericid als das entsprechende Serum + Salzzusatz wirkte, ferner aus dem Umstande, daß Plasma oder Serum in Berührung mit Blutkörperchen oder Fibrin einen Teil ihrer baktericiden Wirkung einbüßen können, auf eine noch stärkere Wirkung des natürlichen Plasma, mithin auf das Vorhandensein einer sehr starken baktericiden Wirkung in diesem schließt, so ist damit im Grunde genommen ein strenger Beweis für das Vorhandensein einer solchen Wirkung im Normalplasma überhaupt nicht erbracht. Denn zweifellos wird beim Auffangen des Normalblutes im Oxalate eine Reihe von Veränderungen eintreten müssen, welche wahrscheinlich im Aderlaßblute für sich allein nicht zustande kommen, und welche vielleicht erst auf die Entstehung eventuell Verstärkung der baktericiden Wirkung im Oxalatplasma von Einfluß sind. Diese Veränderungen sind nun gewiß nicht mit der Berücksichtigung des Gehaltes an Kalksalzen und an anderen Salzen sowie mit anderen chemischen Vorgängen im Oxalatplasma erschöpft, und es erscheint wohl vorläufig kaum tunlich, alle diese verschiedenartigen Veränderungen näher präzisieren zu wollen, welche die zelligen Elemente des Blutes und das Blutplasma bei der extravasalen Vermischung mit dem Oxalate erleiden können. Es wird aber wohl nicht einfach von der Hand gewiesen werden können, daß derartige extravasale Veränderungen auftreten, und dann auch die Entstehung baktericider Wirkungen im gebildeten Plasma werden beeinflußen können. Es scheint uns von diesem Gesichtspunkte aus weder die Anwesenheit einer baktericiden Wirkung im Oxalatplasma noch die gegenüber dem Normalserum und dem Normalserum + Oxalatzusatz verstärkte baktericide Wirkung des Oxalatplasma ein sicherer Beweis für die Anwesenheit einer baktericiden Wirkung im Normalplasma überhaupt zu sein.



In dieser Schlußfolgerung werden wir noch bestärkt, wenn wir die Verhältnisse des Fibrinfermentes im Oxalatplasma berücksichtigen. Es hat sich in allen Beobachtungen gezeigt, daß Fibrinferment oder eine diesem nahe verwandte Substanz im Oxalatplasma vorhanden ist, und wo dies mittels der *A. Schmidt*schen Probe nicht nachgewiesen werden konnte (Tabelle XXI), da gelang doch sein Nachweis mittels der Probe von *Floresco,* oder es zeigte sich Spontangerinnung des Oxalatplasma bei erhöhter Temperatur (Tabelle XXI). Die Anwesenheit des Fibrinfermentes oder, allgemein, dieses Gerinnungsfaktors kann, unseren gegenwärtigen Anschauungen entsprechend, nur extravasalen Einflüssen zugeschrieben werden, es entwickelt sich erst bei Vermengung des Blutes mit dem Oxalate nach seinem Austritt aus den Gefäßen und wird in seiner Entstehung höchstwahrscheinlich durch das Salz beeinflußt. So wenig nun aber der Schluß gerechtfertigt wäre, daß die Anwesenheit dieses Gerinnungsfaktors im Oxalatplasma als Beweis dafür aufzufassen ist, daß auch im Normalplasma bereits das Fibrinferment vorhanden sein müsse, ebensowenig kann man aus der baktericiden Wirkung des Oxalatplasma einen Rückschluß auf die Anwesenheit dieser Wirkung im Normalplasma ziehen.

Selbstverständlich soll damit nicht gesagt sein, daß die Entstehung des Fibrinfermentes und der Baktericidie des Blutes auf die gleichen Verhältnisse zurückzuführen sind, und daß zwischen beiden irgend ein bestimmter gleichmäßiger Zusammenhang besteht. Wir haben ja bereits im vorausgehenden darauf hinweisen können, daß mehrfach eine entschiedene Inkongruenz der beiden Wirkungen im gleichen Serum oder Plasma besteht, und werden in unseren Tabellen noch verschiedene Beispiele einer weitgehenden Unabhängigkeit dieser beiden Erscheinungen mitteilen können, womit wir übrigens nur eine Bestätigung bereits bekannter Verhältnisse bieten *(Buchner, Nissen).*

Aber ein gewisser, wenn auch nicht völlig geklärter Zusammenhang wird doch im Auge zu behalten sein. Die Entwicklung des sogenannten Fibrinfermentes wird auf Grund der *A. Schmidt*schen auch heute noch gut gestützten Lehre auf das extravasale Absterben zelliger Elemente im Blute zurückgeführt, und es liegen ja auch zahlreiche Beobachtungen vor, welche auch bezüglich der baktericiden Wirkung des Blutes auf analoge Entstehungsquellen hinweisen, wenn auch die Frage gewiß heute noch nicht spruchreif ist, ob die baktericiden Substanzen des Blutes schon normalerweise ständig von den Leukocyten als Sekretionsprodukt derselben an das Plasma abgegeben werden (*Buchner* und seine Schule), oder ob sie normalerweise nur

in gewissen Leukocytenformen enthalten sind und von diesen bei ihrem Zerfalle, eventuell bei Störungen ihrer Lebensbedingungen in die Blutflüssigkeit übertreten (*Metschnikoff* und seine Schule), oder ob sie überhaupt unabhängig von den Leukocyten des Blutes entstehen (*Pfeiffer* und seine Schule).

Immerhin wird also im Auge zu behalten sein, daß, wenn in einem extravasalen Plasma die Bedingungen für die Entstehung von Fibrinferment oder einem diesem verwandten Gerinnungsfaktor gegeben sind, in diesem Plasma doch extravasale Veränderungen vor sich gegangen sein müssen, welche bei der Beurteilung etwa gleichzeitig vorhandener baktericider Wirkungen mit zu berücksichtigen, sind, und welche daher auch für die Entstehung solcher Wirkungen in dem Plasma von Belang sein können; eine Gleichstellung des künstlichen und des natürlichen Plasma ist daher schon aus diesem Grunde nicht statthaft. In weit bestimmterer Weise hat *Gengou* [1]) den Zusammenhang zwischen dem Leukocytenzerfall bei der Darstellung gewisser Plasmaarten und der Entstehung des Fibrinferment- und Alexingehaltes in den betreffenden Plasmen behauptet. Wir sehen also diese den Fibrinfermentgehalt des Oxalatplasma betreffenden Verhältnisse als eine weitere Stütze unserer bereits oben begründeten Anschauung an, daß die baktericide Wirkung dieses Plasma nicht als Beweis für die Anwesenheit dieser Wirkung im Normalplasma angesehen werden kann.

Ob wir nun berechtigt sind, im Oxalatplasma direkt von der Anwesenheit des Fibrinfermentes oder nur eines diesem Gerinnungsfaktor nahe verwandten Körpers sprechen zu können, das soll hier nicht näher untersucht werden. *Arthus* und *Pagès* hatten ursprünglich die Gegenwart von Fibrinferment im Oxalatplasma angenommen, dessen Wirksamkeit wegen Mangel an Kalksalzen nicht zur Geltung kommen kann, das aber bei genügendem Kalkzusatz zum Oxalatplasma sofort Gerinnung in demselben hervorruft. *Pekelharing* [2]) hatte dann gezeigt, daß im Oxalatplasma nicht fertiges Fibrinferment als solches, sondern eine Vorstufe desselben, ein der Globulinreihe angehöriges Zymogen enthalten ist, welches sich nur bei Anwesenheit von Kalksalzen in Ferment umwandelt und die Gerinnung veranlaßt; auch *Hammarsten* [3]) hat sich in ähnlichem Sinne ausgesprochen und *Arthus* [4]) schloß sich in einer späteren Publikation dieser Auffassung

[1]) l. c., pag. 235 s.

[2]) Internationale Virchow-Festschrift. Bd. I, S. 435 f.

[3]) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. XXII, S. 345 f.

[4]) Journ. de physiol. et de pathol. générale. 1901, T. III, pag. 887.

an. *A. Schmidt*[1]) erklärt die gerinnungshemmende Wirkung der Oxalate und ähnlich wirkender Substanzen nicht durch die Kalkfällung, die als eine nebensächliche Erscheinung angesprochen wird, »sondern in sehr beschränktem Maße durch eine Hemmung der Thrombinwirkung, im wesentlichen aber durch die äußerst energische Unterdrückung der Prothrombinspaltung im Blutplasma«.[2]) Wir werden uns daher mit Bestimmtheit darüber nicht aussprechen können, ob im Oxalatplasma Thrombin (Fibrinferment), wenn auch nur in geringen Mengen, vorhanden ist, dessen Wirksamkeit durch die Anwesenheit der Oxalate behindert wird, oder ob in demselben nur das an und für sich unwirksame Zymogen, Prothrombin, enthalten ist, das unter entsprechenden Verhältnissen (Verdünnung, erhöhte Temperatur, Anwesenheit von fibrinogener Flüssigkeit) in den wirksamen Gerinnungsfaktor umgewandelt wird und dann die Gerinnung veranlaßt.

Pekelharing spricht das Zymogen nicht als einen Bestandteil des Normalplasma, sondern der Formelemente des Blutes an, bei deren Absterben diese Substanz in das Plasma gelangt, und ebenso hält *A. Schmidt* sein Prothrombin für ein Spaltungsprodukt des Zellprotoplasma, das nur zum geringsten Teile im Normalplasma vorgebildet ist. Was also oben bezüglich der extravasalen Entstehung des Fibrinfermentes im Oxalatplasma erwähnt worden ist, gilt in gleicher Weise für die Entstehung des Prothrombins in demselben. Uns kam es weniger auf die Entscheidung dieser Frage, sondern darauf an, daß im Oxalatplasma mit den entsprechenden Methoden jedenfalls ein der Thrombinreihe angehöriger Körper nachgewiesen werden kann, dessen Gegenwart auf extravasale Veränderungen des Blutes hinweist, deren Bedeutung für die Frage der Baktericidie im Oxalatplasma oben bereits erörtert wurde.

Man sieht aber aus dieser Nebeneinanderstellung, wie nahe verwandt, ja vielleicht wie analog diese die Entstehung des Prothrombins und Thrombins und jene die Entstehung und den Ablauf der baktericiden Wirkung des Blutes betreffenden Verhältnisse erscheinen. Die baktericide Wirkung anderer Flüssigkeiten wird, insofern dieselbe mit jener des Blutes analogisiert werden darf, nach dieser Richtung hin einer gesonderten Prüfung unterzogen werden müssen.

Was nun die Agglutination der Typhusbacillen im Oxalatplasma anbelangt, so geht aus den betreffenden Tabellen (XVI, XVII, XVIII,

[1]) Weitere Beiträge zur Blutlehre. Wiesbaden 1895, S. 117 f.

[2]) l. c., S. 131.



XX) hervor, daß das Oxalatplasma jedenfalls agglutinierend, aber jedenfalls auch schwächer agglutinierend als das zugehörige Normalserum wirkt, in einem Falle (Tabelle XIX) war eine Differenz in dieser Richtung nicht vorhanden.[1]) Die Verhältnisse des Gänseblutes (Tabelle XXI) haben wir auch hier aus den bereits erörterten Gründen nicht mit herangezogen.

Es bedarf wohl nach dem über die Baktericidie im Oxalatplasma oben Erörterten keiner besonderen Begründung, wenn wir die Anwesenheit der Agglutination im Oxalatplasma nicht als einen bestimmten Beweis dafür ansehen können, daß diese Erscheinung auch im Normalplasma vorhanden sein müsse. Auch hier wird wohl die Überlegung nicht von der Hand zu weisen sein, daß die im Oxalatplasma extravasal zu stande kommenden Veränderungen mit der Entstehung des Agglutinationsphänomens in einer gewissen Beziehung stehen können.

Es weicht übrigens dieses Phänomen, abgesehen von der Zeit seines Eintrittes und seiner Stärke, doch auch noch in anderer Beziehung von der gleichen Erscheinung im Normalserum ab. Vor allem fällt bei der Untersuchung der agglutinierten Haufen aus dem Oxalatplasma im hängenden Tropfen ihre auffallende Blässe in die Augen; es fehlt hier jenes charakteristische starke Lichtbrechungsvermögen, welches den agglutinierten Haufen aus Normal- und Immunserum von Kaninchen und Meerschweinchen, namentlich bei den letzteren, einen so eigenartigen Glanz verleiht. Im Oxalatplasma erscheinen die agglutinierten Mikroben anfangs mehr als blasse, schattenhafte, nur schwach lichtbrechende Gebilde und nach einem mehrstündigen Aufenthalte im Thermostaten gelingt es im hängenden Tropfen des ungefärbten Oxalatplasma meistens überhaupt nicht mehr, die Mikroben im Haufen noch erkennen zu können. Derselbe hat ein mehr gleichmäßiges homogenes Aussehen erhalten.

Es ist wohl sehr naheliegend, hier an Veränderungen der Lebens- und Ernährungsbedingungen der Mikroben unter dem Einflusse des Oxalatplasma zu denken, welche bei der Beurteilung der starken baktericiden Wirkungen in demselben bis zu einem gewissen Grade doch Berücksichtigung verdienen. Es sei aber sofort hervorgehoben, daß auch in solchen Fällen, wo im Oxalatplasma die eben angeführte Veränderung der Mikroben in sehr starkem Grade ent-

[1]) *Widal* und *Siccard* (Annales de l'Institut Pasteur. 1897, T. XI, pag. 353 s.) haben in ihren Versuchen eine Verstärkung der baktericiden Wirkung im Oxalatplasma und im Plasma überhaupt gegenüber dem Serum konstatiert, wofür wir in unseren Beobachtungen keine Belege fanden.



wickelt war, ein völliges Absterben derselben nicht zu konstatieren war, da auch dann noch nach Übertragung in Bouillon eine tadellose Kultur erzielt wurde. Ein näheres Studium der im Oxalatplasma an den Mikroben eintretenden Veränderungen lag nicht im Sinne dieser Untersuchung.

Auch die Stärke der Agglutination erleidet im Oxalatplasma eine deutliche Abschwächung; vielfach begegnet man hier kleineren, noch beweglichen Haufen und mehr weniger zahlreichen freien (nicht agglutinierten) Mikroben, während in dem zugehörigen Normalserum bereits weit stärkere Grade der Agglutination in der gleichen Zeit und unter sonst gleichen Verhältnissen eingetreten sind. Das Phänomen der zur Klärung der Flüssigkeit führenden Sedimentierung der agglutinierten Haufen haben wir im Oxalatplasma überhaupt nicht zu stande kommen gesehen, während es im Normalserum häufig eintritt.

Das nahezu regelmäßige Verschwinden der Agglutination im inaktiven Kaninchenserum gegenüber dem Hundeserum haben wir bereits früher hervorgehoben; nach Zusatz von Oxalaten zum Serum [1]) wird an dieser Differenz nichts geändert (vgl. Tabellen XIX, XX und XVII, XVIII). Auch das inaktive Oxalatplasma des Kaninchens läßt keine Agglutination mehr erkennen (Tabelle XVIII).

Die Beobachtungen am Oxalatplasma ergaben mithin folgendes:

1. Im Oxalatplasma der untersuchten Tiere ist eine verstärkte baktericide und eine abgeschwächte agglutinierende Wirkung im Vergleiche mit dem zugehörigen Normalserum gegen Typhusbacillen nachweisbar.

2. Im Oxalatplasma ist stets auch ein deutlicher Gehalt an Fibrinferment oder an einem der Thrombinreihe angehörigen Körper und manchmal in stärkerem Grade als im »Salzplasma« nachweisbar.

3. Das Oxalatplasma kann schon deshalb in dieser Richtung nicht als gleichwertig mit dem Normalplasma angesehen werden.

4. Die Anwesenheit von Baktericidie und Agglutination im Oxalatplasma ist kein bestimmter Beweis dafür, daß diese Eigenschaften auch bereits dem Normalplasma zukommen.

d) Fluorplasma.

Die Verwendung des Fluorplasma zu den vorliegenden Versuchen wurde besonders deshalb gewählt, weil, so weit uns bekannt wurde, dieses Plasma zu baktericiden Versuchen bisher überhaupt noch nicht benützt worden ist, und weil anderseits *Arthus* [2]), der die eingehend-

[1]) Im Serum entsteht nach dem Oxalatzusatz meist eine durch plättchenartige Elemente bedingte Trübung; derartige Sera müssen vor der Verwendung zu baktericiden und agglutinierenden Versuchen erst durch Zentrifugierung völlig geklärt werden.

[2]) Journ. de physiol. et de la pathol. génér. 1901, T. III, pag. 887, und 1902, T. IV, pag. 1.



sten Studien über die Verwendung der Fluoride zur Verhinderung der Blutgerinnung durchgeführt hat, das unter bestimmten Kautelen in 2—3%igen Fluornatriumlösungen aufgefangene Blut vom Hunde als völlig frei von Prothrombin und Thrombin bezeichnet hat. Hier lag mithin die Möglichkeit vor, die Verhältnisse der Baktericidie und Agglutination in einem angeblich proferment- und fermentfreien Blutplasma zu untersuchen. Indessen möchten wir gleich an dieser Stelle hervorheben, daß selbst für den Fall, als sich die oben erwähnte Angabe von *Arthus* bestätigen sollte, was wir aber allerdings auf Grund unserer Untersuchungen nicht zu tun in der Lage sind, und selbst für den Fall, daß in einem solchen fermentfreien Fluorplasma Baktericidie und Agglutination nachweisbar sein sollten, wir auch dann noch nicht daraus den sicheren Schluß auf die Anwesenheit dieser beiden Eigenschaften im Normalplasma zu ziehen berechtigt wären. Denn es könnten zwar im Fluorblute die zur Bildung des Fibrinfermentes führenden Veränderungen ausbleiben oder unterdrückt sein, während sich andersartige zur Entstehung von Baktericidie und Agglutination Veranlassung gebende Veränderungen in dem gleichen Blute immerhin entwickeln könnten.

Die Darstellung des Fluorblutes wurde genau nach den von *Arthus* gegebenen Vorschriften vorgenommen; in manchen Fällen wurden alle Manipulationen mit paraffinierten Kanülen und in paraffinierten Gefäßen durchgeführt, das Resultat zeigte jedoch gegenüber den mit nicht paraffinierten Gefäßen erhaltenen Ergebnissen keine nennenswerte Veränderung. Da wir uns davon überzeugten, daß bei der Herstellung einer 3%igen Lösung von Fl Na in der Wärme und bei der Sterilisierung derselben in Glasgefäßen sehr rasch eine nicht unbeträchtliche Alkalescenzzunahme der ursprünglich neutralen Lösung durch Alkaliaufnahme aus dem Glase erfolgt, so haben wir daraufhin die Lösung und Sterilisierung der Fl Na-Lösung im Platingefäße vorgenommen und jeweilig nur die zum Versuche gerade nötige Lösungsmenge hergestellt. Das Blut der verwendeten Tiere wurde aus der Art. carotis direkt in die entsprechende Menge 2—3%iger Fl Na-Lösung einfließen gelassen, so daß ein Fluorblut von 2—3‰ Gehalt an Fl Na resultiert, sofort in eine kräftige Zentrifuge eingesetzt, mittels welcher nach 20—40 Minuten bereits ein völlig klares Fluorplasma gewonnen werden konnte, das dann in der Regel sofort zu den folgenden Versuchen Verwendung fand.

Die Angaben von *Arthus* beziehen sich ausschließlich auf Hunde- und Pferdeblut, wobei besonders hervorgehoben wird, daß bei rascher gerinnenden Blutarten andere Fluorzusätze zur Erzielung



von Fermentfreiheit in denselben notwendig sein dürften. Da uns anfänglich zu unseren Versuchen Hunde nicht zur Verfügung standen und es uns auch sonst von Wichtigkeit erschien, andere Tiere in den Kreis der Beobachtung zu ziehen, so haben wir die Darstellung von Fluorplasma mit verschiedenem Zusatz von Fl Na auch bei Meerschweinchen, Kaninchen, Affen, Gänsen und an einem Schweine versucht, das im Institute zu anderen Zwecken getötet wurde. Es sei gleich hier bemerkt, daß sich die Meerschweinchen (und auch das eine Schwein) zu den vorliegenden Versuchen völlig ungeeignet erwiesen, da das gewonnene Fluorplasma auch bei den verschiedenen Zusätzen von Fl Na (1—5‰ Fluorblut) immer im Thermostaten von 37° C. spontane Gerinnungen zeigte, die sich immer wieder erneuerten, auch wenn man die ersten Flocken entfernte. Das änderte sich auch bei intravenöser Einführung des Fl Na nicht, von dem die Meerschweinchen bis zum Eintritte des Herz- und Atemtodes immerhin beträchtliche Mengen vertragen (zirka 5 cm^3 einer 3%igen Lösung von Fl Na für ein Tier von zirka 500 g). Kaninchen vertragen die intravenöse Injektion einer 3%igen Fl Na-Lösung weit schlechter; in einem Falle (4. Juni 1902) ging ein Tier unter starken Krämpfen zu Grunde, dessen Blut zirka 0·05% Fl Na enthielt. Dieses war bereits ungerinnbar und zeigte starke Baktericidie und deutlichen Fermentgehalt.

Tabelle XXII. 31. Mai 1902. Kaninchen, 976 g. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 3 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Anmerkung
Fluorplasma 1·5‰	3008	21	0	0	0	37°	Agglutination und Fibrinferment nicht geprüft
Fluorplasma 3‰	2432	1472	1344	21	0	37°	Wie vorausgehend
Fluorplasma 3·9‰	2112	1088	704	163	0	37°	Wie vorausgehend
Normalserum	2149	277	6	0	0	37°	Wie vorausgehend
Normalserum + 3‰ Fl Na	2560	37	8	0	0	37°	Wie vorausgehend
Inaktives Serum (½ Stunde 60°)	1792	2048	9216	∞	∞	37°	Wie vorausgehend
Inaktives Serum (½ Stunde 60°) + 3‰ Fl Na	2368	2432	4928	5120	∞	37°	Wie vorausgehend



Tabelle XXIII. 3. Juni 1902. Kaninchen, 925 *g*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Fluorplasma 1·5‰	2688	0	0	0	0	37°	V. 0. Nach 1 Stunde mi Agglutination, später auffallend blasse, nahezu homogene Haufen	—
Fluorplasma 3‰	2880	0	0	0	0	37°	V. 0. Wie vorausgehend	F. II
Normalserum	2148	280	4	0	0	37°	V. 0. Nach 30 Minuten ma und mi Agglutination, nach 10 Stunden Sedimentierung und Klärung	F. I
Normalserum + 3‰ Fl Na	1949	0	0	0	0	37°	V. 0. Nach 1 Stunde mi Agglutination, später auffallend blasse, nahezu homogene Haufen, keine Klärung	—
Normalserum + 3‰ Fl Na ½ Stunde 60°	2948	3214	3698	∞	∞	37°	V. 0. Nach 20 Stunden keine Agglutination	—
Inaktives Serum (½ Stunde 60°)	2768	3280	6872	∞	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	F. V
Inakt. Ser. (½ St. 60°) + 3‰ Fl Na	2240	2680	4200	∞	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	—

Tabelle XXIV. 27. Juni 1902. Großer Hund, 8 *kg*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Fluorplasma 3‰	6400	896	704	512	0	37°	V. 1:2. Nach 1 Stunde mi Agglutination, die Haufen blaß und nahezu homogen; später keine Änderung	F. III
Normalserum	2920	1152	192	83	12056	37°	V. 1:2. Nach ¾ Stunden mi Agglutination, nach 20 Stunden Sedimentierung ohne Klärung	F. II
Normalserum + 3‰ Fl Na	3072	256	0	0	0	37°	V. 1:2. Nach 1 Stunde mi Agglutination, später verblassen die Haufen sehr stark	—
Inaktives Serum (1 Stunde 60°)	3840	4416	18276	∞	∞	37°	V. 1:2. Nach 20 Stunden mi schwache Agglutination	F. VI
Inakt. Ser. (1 St. 60°) + 3‰ Fl Na	3648	2560	28800	∞	∞	37°	V. 1:2. Wie vorausgehend	—

Tabelle XXV. 2. Juli 1902. Hündin, 6 *kg*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach $6^1/_2$ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Fluorplasma $3^0/_{00}$	8722	166	166	7	0	37°	V. 0. Nach 1 Stunde mi Agglutination, später auch ma Haufen, jedoch auffallend blaß	F. III
Normalserum	7232	2368	492	1151	∞	37°	V. 0. Nach $^1/_2$ Stunde ma Agglutination, nach 20 Stunden Sedimentierung ohne Klärung	F. II
Normalserum + $1 \cdot 5^0/_{00}$ Fl Na (vgl. Tabelle VII)	5824	256	192	448	2240	37°	V. 0. Nach $^3/_4$ Stunden ma Agglutination, die Haufen werden bald mi sehr blaß	—
Inaktives Serum (1 Stunde 60°)	7741	9156	∞	∞	∞	37°	V. 0. Nach 20 Stunden mi schwache Agglutination	F. IV
Inaktives Serum ($^3/_4$ Stunden 60°) + $1 \cdot 5^0/_{00}$ Fl Na	7512	7364	∞	∞	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	—

Tabelle XXVI. 11. Juli 1902. Großes Kaninchen, 1630 *g*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach $6^1/_2$ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Fluorplasma $3^0/_{00}$	4110	75	16	6	0	37°	V. 0. Schon nach 10 Minuten ma Agglutination, mi sehr blaß, nach 20 Stunden unkenntlich	F. IV
Normalserum	4864	1600	66	37	0	37°	V. 0. Nach 10 Minuten ma Agglutination. nach 20 Stunden Sedimentierung und Klärung, Haufen mi glänzend	F. I
Normalserum + $1 \cdot 5^0/_{00}$ Fl Na	4279	896	14	0	0	37°	V. 0. Wie bei Fluorplasma $3^0/_{00}$	—
Inaktives Serum ($^1/_2$ Stunde 60°)	4227	5670	12814	∞	∞	37°	V. 0. Nach 20 Stunden keine Agglutination	F. III
Inaktives Serum ($^1/_2$ Stunde 60°) + $1 \cdot 5^0/_{00}$ Fl Na	4160	4271	10219	∞	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	—

Tabelle XXVII. 16. Juli 1902. Große Gans. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach $6^1/_2$ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Fluorplasma $3^0/_{00}$	2099	29 Flockenbildung	2	0	0	37°	V. O. Nach 5 Stunden starke Flockenbildung, nach 20 Stunden Sedimentierung und Klärung [1])	F. VII Nach *Floresco* flock. Gerinnung in 15 St. Spontangerinnung nach 15 St. bei 37°
Normalserum	2197	26	Flockenbildung			37°	V. O. Nach $^1/_2$ Stunde starke Flockenbildung [1])	F. II
Normalserum + $1\cdot5^0/_{00}$ Fl Na	2287	49	Flockenbildung			37°	V. O. Nach 1 Stunde starke Flockenbildung	—
Inaktives Serum ($^1/_2$ Stunde 60°)	2171	1920	5760	14400	∞	37°	V. O. Auch nach 20 Stunden keine Fällung, keine Agglutination	F. VI Nach *Floresco* flockige Gerinnung nach 15 St.
Inaktives Serum ($^1/_2$ Stunde 60°) + $1\cdot5^0/_{00}$ Fl Na	2301	2672	8640	0	∞	37°	V. O. Wie vorausgehend	—

Tabelle XXVIII. 17. Juli 1902. Kleiner, 9wöchentlicher Hund, 1260*g*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach $6^1/_2$ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Fluorplasma $3^0/_{00}$	8640	2112	5712	9822	∞	37°	V. O. Nach 4 Stunden ma schwache Agglutination, Haufen mi blaß, später Sedimentierung ohne Klärung	F. IV
Normalserum	10816	5824	3904	6912	∞	37°	V. O. Nach $^1/_2$ Stunde ma und mi schöne Agglutination, später Sedimentierung und Klärung	F. I
Normalserum + $1\cdot5^0/_{00}$ Fl Na	10279	321	172	1921	∞	37°	V. O. Nach 1 Stunde ma deutliche Agglutination, Haufen mi matt und blaß	—
Inaktives Serum ($^1/_2$ Stunde 60°)	10752	12120	17501	∞	∞	37°	V. O. Nach 20 Stund. mi Agglutination	F. IV
Inaktives Serum ($^1/_2$ Stunde 60°) + $1\cdot5^0/_{00}$ Fl Na	10299	11506	15952	∞	∞	37°	—	—

[1]) Vgl. später beim Vogelplasma ohne Zusatz.

Es gelingt also bei Meerschweinchen überhaupt nicht, ein ungerinnbares Fluorplasma zu erzielen, während die anderen Tiere bei extravasaler Vermischung von Blut und Fluorlösung zur Gewinnung eines Fluorplasma von verschiedenem Gehalt an Fluornatrium wohl geeignet sind.

Tabelle XXIX. 9. November 1902. Hamadryas macacus. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Fluorplasma 3‰	2304	198	10	0	0	37°	V. 0. Auch nach 24 Stunden keine Agglutination	F. III
Normalserum	2357	1408	18	2	0	37°	V. 0. Wie vorausgehend	F. II
Inaktives Serum (1 Stunde 56°)	2417	7112	14720	∞	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	F. V

Aus der Gesamtheit dieser Versuche geht mithin hervor, daß das 3‰ige Fluorplasma sich bei allen untersuchten Tieren stark baktericid, aber gleichzeitig auch deutlich fermenthaltig erwies. Eine Sonderstellung nimmt in dieser Beziehung auch hier wiederum das Fluorplasma von der Gans (Tabelle XXVII) ein, nicht nur, weil in demselben auch hier wiederum die starke Flockenbildung nach der Einsaat verschiedener Mikrobenstämme auftrat, wodurch die Erscheinungen der Baktericidie und Agglutination beeinflußt werden mußten, sondern vorzüglich deshalb, weil dieses Plasma auf Grund der *A. Schmidt*schen Probe als fermentfrei angesprochen werden mußte (F. VII), während andere Methoden zeigten, daß auch in diesem Plasma sämtliche Gerinnungsfaktoren enthalten sind, also auch ein Gehalt an Thrombin oder an einem der Thrombinreihe angehörigen Körper vorhanden sein müsse. Es geht also auch aus diesen Beobachtungen hervor, daß man sich bei der Beurteilung des Fermentgehaltes der sogenannten proplastischen Flüssigkeiten *(A. Schmidt)* durchaus nicht mit der Anstellung einer einzelnen Fermentprobe begnügen darf.

Bei allen untersuchten Säugetieren war im 3‰igen Fluorplasma schon nach der *A. Schmidt*schen Probe ein ziemlich starker Fermentgehalt nachweisbar, der nach der gewählten Skala zwischen F. II bis F. IV schwankte; er war stets schwächer als jener des zuge-



hörigen Normalserum, dagegen bald stärker, bald schwächer als jener des zugehörigen durch Wärme inaktivierten Serum. Vergleicht man den Fermentgehalt des 3‰igen Fluorplasma mit jenem des 1‰igen Oxalatplasma vom gleichen Tiere, so wird man in einzelnen Fällen eine Übereinstimmung beider Werte, in vielen Fällen aber eine entschiedene Steigerung der Fermentgröße im Fluorplasma gegenüber dem Oxalatplasma finden; besonders deutlich tritt dies im Affenplasma hervor (Tabellen XVI und XXIX). Analoge Differenzen finden sich nach dieser Richtung auch bei anderen künstlichen Plasmen der gleichen Tiere, wofür die späteren Tabellen noch Beispiele erbringen werden. Es geht daraus in Übereinstimmung mit dem hierüber bereits Bekannten hervor, daß der Fermentgehalt der verschiedenen künstlichen Plasmen ein sehr verschiedener sein kann, wobei aber die Entscheidung der Frage offen gelassen wird, ob in dem künstlichen Plasma Fibrinferment als solches oder nur eine an und für sich unwirksame Vorstufe des Fermentes enthalten ist. Wir wollen bezüglich des Fluorplasma noch besonders hervorheben, daß es uns in zahlreichen darauf hin gerichteten Versuchen weder am Hunde noch am Kaninchen und Meerschweinchen gelungen ist, trotz wechselnden Gehaltes an Fluorsalz und trotz verschiedenartigen Wechsels bei der Herstellung des Plasma, ein fermentfreies Fluorplasma, ja selbst nicht einmal ein solches zu erzielen, bei welchem die *A. Schmidt*sche Fermentprobe versagt hätte.

Unsere Befunde stehen mithin in dieser Beziehung im Gegensatze zu jenen von *Arthus*, dem es zum mindesten beim Hunde gelang, ein fermentfreies Fluorplasma (3‰) herzustellen, das er geradezu als ein Reagens zur Erkennung des Fibrinfermentes für andere proplastische Flüssigkeiten bezeichnet. Wir sind auf eine nähere Klarlegung und Verfolgung dieser Differenz nicht eingegangen, weil, selbst wenn es gelänge, ein fermentfreies baktericides oder nicht baktericides Fluorplasma herzustellen, damit, wie wir bereits auseinandergesetzt haben, ein sicherer Beweis für die Präexistenz der baktericiden Wirkung im Normalplasma nicht gewonnen wäre. Wahrscheinlich dürften doch gewisse, wenn auch nur an und für sich geringgradige Differenzen bei der Herstellung des Fluorplasma in den beiderseitigen Versuchsreihen an den erwähnten Differenzen des Fibrinfermentgehaltes mitbeteiligt sein.

Die von uns hergestellten und untersuchten Fluorplasmen mußten nach den angeführten Proben jedenfalls als fermenthaltig angesprochen werden. Aber auch die folgenden Beobachtungen führten zu der gleichen Schlußfolgerung. Überläßt man nämlich das Fluor-



plasma sich selbst, so sieht man bei der Aufbewahrung desselben im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur in der Regel nach einigen Tagen spontane Gerinnungserscheinungen, mit wandständiger Flockenbildung beginnend, eintreten. Im Thermostaten von 37° erfolgt die gleiche Erscheinung im verdünnten, manchmal auch im unverdünnten Fluorplasma gleichfalls, dann aber meistens schon nach 10—20 Stunden; es wurde deshalb hier beim Studium der baktericiden und agglutinierenden Wirkung stets das Verhalten des Fluorplasma in ungeimpften Kontrollröhrchen verfolgt, und nur jene Versuchsreihen verwendet, in denen die Kontrollröhrchen keinerlei Gerinnungserscheinungen zeigten.

Auch die am dialysierten Fluorplasma angestellten Versuche schlugen in analoger Weise, wie das bereits am Magnesiumplasma erwähnt wurde, völlig fehl, denn es kam zur Gerinnung des Fluorplasma im Dialysierschlauche, sobald die Dialyse über drei Tage ausgedehnt worden war; auch diese Beobachtung weist auf die Anwesenheit von Fibrinferment in dem von uns verwendeten Fluorplasma hin, während *Arthus* anführt, daß die von ihm untersuchten Fluorplasmen des Hundes nach der Entfernung der Fluorsalze durch Dialyse flüssig blieben.

Was nun die baktericide Wirkung der von uns untersuchten Fluorplasmen anbelangt, so scheinen hier im wesentlichen analoge Verhältnisse wie beim Oxalatplasma vorzuliegen. Sieht man von dem Versuche an der Gans (Tabelle XXVII) wegen der störenden Flockenbildung in dem geimpften Plasma ab, so kann man auch hier als Regel erkennen, daß die baktericide Wirkung des 3‰igen Fluorplasma größer ist als jene des zugehörigen Normalserums (Tabelle XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXIX), einzelne Ausnahmen kommen aber auch hier vor. So zeigt in dem Versuche vom 17. Juli 1902 an einem kleinen jungen Hunde (Tabelle XXVIII) die baktericide Wirkung des 3‰igen Fluorplasma und des Normalserum keine wesentliche Differenz; allerdings war, wie man das bei jungen Tieren (auch Kaninchen) häufig trifft, die baktericide Wirkung des Normalserum gegen Typhus an und für sich eine recht geringgradige. Auch bei dem jungen Kaninchen vom 31. Mai 1902 (Tabelle XXII), dessen Normalserum eine starke baktericide Wirkung gegen Typhus zeigt, erweist sich das 3‰ige Fluorplasma schwächer wirksam. Das sind Erscheinungen, die vorläufig nur verzeichnet, nicht aber näher erläutert werden können.

Außerdem tritt auch am Blutserum dieser Versuchsreihe, ganz analog wie in der vorausgehenden (am Oxalatserum), als Regel hervor, daß ein Zusatz des Fluorsalzes von 1·5 bis 3‰ zum Normalserum dessen baktericide Wirkung nicht unbeträchtlich erhöht (Tabelle



XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVIII), während der gleiche Zusatz zu dem durch Wärme inaktivierten Serum das Wachstum der Mikroben nur unmerklich beeinflußt (Tabelle XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII). Es scheint also auch hier, ganz analog wie das bezüglich des Oxalates in der vorausgehenden Versuchsreihe auseinandergesetzt wurde, unter den gewählten Versuchsbedingungen der Fluorzusatz nicht direkt als Gift für die Mikroben gewirkt zu haben; auch *Arthus* führt an, daß eine aseptische Wirkung des Fluorsalzes im Plasma erst bei einem Zusatze von 5‰ beginnt, noch besser aber bei 1% Zusatz nachweisbar ist.

Es lag nicht im Plane dieser Untersuchung, die Wirkung des Fluorzusatzes zum Blute für die Ernährung und das Wachstum der Mikroben näher zu untersuchen; hier kam es nur darauf an, der Frage näher zu treten, ob in dem durch bestimmten Fluorzusatz ungerinnbar gemachten Blute eine baktericide Einwirkung auf die Mikroben, analog wie im Normalserum, vorhanden ist oder nicht. Bezüglich des Rückschlusses, welche das Vorhandensein der baktericiden Wirkung im Fluorplasma auf die Verhältnisse im Normalplasma nach unserer Auffassung gestattet, verweisen wir auf das beim Oxalatplasma in dieser Beziehung Gesagte.

Auch bezüglich der Agglutination im Fluorplasma machte sich eine große Analogie mit dem Oxalatplasma geltend, es kann daher auch in dieser Beziehung auf jene Erörterungen hingewiesen werden.

Die Beobachtungen am Fluorplasma haben im wesentlichen zu analogen Ergebnissen wie am Oxalatplasma geführt; die Schlußfolgerungen sind daher in der hier in Betracht kommenden Frage im wesentlichen identisch:

1. Im Fluorplasma der untersuchten Tiere ist in der Regel eine verstärkte baktericide und eine abgeschwächte agglutinierende Wirkung gegen Typhusbacillen nachweisbar.

2. Es gelang nicht, ein fermentfreies Fluorplasma darzustellen; der Fermentgehalt erwies sich stets schwächer als jener des Normalserum, er konnte aber in einzelnen Fällen jenen des zugehörigen Oxalatplasma (vom gleichen Tiere) an Stärke erreichen und übertreffen. Ob es sich dabei um fertiges Fibrinferment oder um eine an und für sich unwirksame Vorstufe desselben handelte, wurde nicht näher geprüft.

3. Das Fluorplasma kann daher in dieser Richtung nicht als gleichwertig mit dem Normalplasma angesehen werden.

4. Die Anwesenheit von Baktericidie und Agglutination im Fluorplasma ist kein bestimmter Beweis dafür, daß diese Eigenschaften auch bereits dem Normalplasma zukommen.



e) Monokaliumphosphatplasma.

Im Jahre 1865 gab *Masia*[1]) in einer unter *Hoppe-Seyler* durchgeführten Untersuchung an, daß man beim Kaninchen und Hunde durch Vermischen von zwei Teilen einer 4⁰/₀igen Lösung Mononatriumphosphat mit einem Teile Blut ein klares ungerinnbares Plasma erhält, das allerdings eine deutliche saure Reaktion besitzt, und in welchem man sehr leicht durch Verdünnung oder Neutralisation Gerinnung hervorrufen könne. Diese Angabe hat in der Literatur keine wesentliche Bedeutung gewonnen, offenbar deshalb, weil durch die Verwendung eines sauren Salzes tiefgreifende Veränderungen im Chemismus des Blutes schon an und für sich veranlaßt werden. In der uns hier beschäftigenden Frage erschien uns aber die Verwendung eines sauren Salzes immerhin von einigem Interesse zu sein, weil wir erwarten durften, dadurch Anhaltspunkte über die Beziehung der baktericiden Plasma- und Serumwirkung zur Reaktion dieser Flüssigkeiten zu gewinnen, eine Frage, die allerdings seither durch *Hegeler*[2]), wenn auch mit anderen Methoden, bearbeitet wurde.

Bei der Verwendung des Monokalium- oder Mononatriumphosphatplasma mußte man schon auf Grund der oben erwähnten Angaben *Masias* über die spontane Gerinnungsfähigkeit dieses Plasma nach Verdünnung oder Neutralisation desselben damit rechnen, daß ein fermenthaltiges Plasma vorliegt, daß also auch dieses Plasma, ganz abgesehen von seiner Reaktion, in seinen Wirkungen nicht dem Normalplasma gleichgesetzt werden könne.

Wir haben nun durch Zusatz wechselnder Mengen von Monokaliumphosphat zum Blute und durch titrimetrische Bestimmung der Reaktion in dem verwendeten Plasma und Serum (gegen $^1/_{10}$-Normalschwefelsäure oder $^1/_{10}$-Normalsodalösung) den näheren Zusammenhang zwischen der baktericiden und agglutinierenden Wirkung einerseits und dem Reaktionsgrade des verwendeten Plasma anderseits festzustellen getrachtet. Bei den ersten orientierenden Versuchen wurde jedoch die Reaktion des Plasma und Serum zahlenmäßig nicht festgestellt. Wo nicht besonders bemerkt, haben wir das von *Masia* empfohlene Mischungsverhältnis von zwei Teilen einer 4⁰/₀igen Salzlösung auf einen Teil Blut eingehalten, wobei der Gehalt des sauren Phosphates in der Mischung 2·6⁰/₀ beträgt, im übrigen waren die Versuchsbedingungen die gleichen wie in den anderen Beobachtungsreihen.

[1]) Virchows Archiv etc. 1865, Bd. XXXIV, S. 436f.

[2]) Archiv für Hygiene. 1901, Bd. XLI, S. 375f.

Tabelle XXX. 25. Juni 1902. Ente. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum, Reaktion	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Phosphatplasma stark sauer (2:1)	14892	15172	17867	∞	∞	37°	—	—
Normalserum alkalisch	14400	1600	15	0	0	37°	V. 0. Nach 10 Minuten ma und mi Agglutination, später Sedimentierung und Klärung	F. II
Normalserum + 1·3% KH_2PO_4, schwach alkalisch	19200	1929	3	0	0	37°	—	—
Inaktives Serum (½ Stunde 60°)	17280	19118	∞	∞	∞	37°	V. 0. Sehr üppiges Wachstum ohne Agglutination	F. IV

Tabelle XXXI. 30. Juni 1902. Kaninchen, 1070 *g*. 1 Teil Blut auf 2 Teile KH_2PO_4 = 2·6% KH_2PO_4. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum, Reaktion	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Phosphatplasma (2 : 1), alkalisch schwach	5799	7619	∞	∞	∞	37°	V. 0. Nach 4 Stunden mi sehr schwache Haufenbildung, später gleichmäßige Trübung	F. II
Normalserum, alkalisch	6421	832	10	14	∞	37°	V. 0. Nach 20 Minuten mi und ma Agglutination, nach 20 Stunden Sedimentierung und Klärung	F. I
Normalserum + 2·6% KH_2PO_4, sauer	7615	9286	∞	∞	∞	37°	V. 0. Nach 3 Stunden mi sehr schwache Agglutination, später gleichmäßige Trübung	—
Inaktives Serum (½ Stunde 58°), alkalisch	9856	10117	∞	∞	∞	37°	V. 0. Auch nach 20 Stunden keine Agglutination	F. V
Inaktives Serum (½ Stunde 58°) + 2·6% KH_2PO_4, sauer	6751	7120	∞	∞	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	—

Das erhaltene Phosphatplasma bei der Ente (Tabelle XXX) war von schöner goldgelber Farbe, völlig klar und stark sauer; sich selbst überlassen, bleibt es im Thermostaten bei 37° auch nach 24 Stunden völlig klar und flüssig. Wird es aber mit 1% NaOH neutralisiert, so findet sich nach 20stündigem Aufenthalte im Thermostaten von 37° flockige Gerinnung im Plasma vor. Eine baktericide Wirkung gegen Typhus besteht in dem sauren Phosphatplasma nicht, während sie im Normalserum sehr stark ausgeprägt und in diesem nach Zusatz von 1·3% KH_2PO_4 bei schwach alkalischer Reaktion noch ungeschwächt vorhanden ist.

Beim Kaninchen hingegen (Tabelle XXXI) bewirkt ein gleichgroßer Zusatz des sauren Phosphates zum Blute, der im Entenblute bereits eine deutlich saure Reaktion des Plasma veranlaßt, nur eine Abschwächung der ursprünglich vorhandenen alkalischen Reaktion, was auf einen stärkeren Alkalescenzgrad des Kaninchenblutes gegenüber dem Entenblute hinweist; dagegen wird durch den gleichgroßen Zusatz des sauren Salzes zum Kaninchenserum bereits eine saure Reaktion desselben bewirkt, was wieder in Übereinstimmung mit den hierüber bereits früher mitgeteilten Befunden auf einen höheren Alkalescenzgrad im Kaninchenblute gegenüber dem Kaninchenserum hinweist.

Eine baktericide Wirkung des schwach alkalischen Phosphatplasma besteht nicht, während sie im Normalserum deutlich vorhanden ist. Der entsprechende Zusatz des sauren Salzes zum Serum bis zur sauren Reaktion desselben löscht auch in diesem die baktericide Wirkung aus. Die Agglutination ist im Phosphatplasma und in dem Serum + Phosphatzusatz jedenfalls gegenüber dem Normalserum abgeschwächt, dagegen darf aus dem Umstande, daß im inaktiven Serum + Phosphatzusatz keine Agglutination eintritt, wohl geschlossen werden, daß der Salzzusatz, auch bei bestehender saurer Reaktion, an und für sich nicht agglutinierend wirkt. Der Fermentgehalt des Phosphatplasma ist ein beträchtlicher.

Die folgenden drei Beispiele (Tabelle XXXII—XXXIV) sollen gemeinsam besprochen werden.

Zunächst geht aus diesen letzteren Versuchen wohl zweifellos hervor, daß die Vernichtung der baktericiden Wirkung im Phosphatplasma nicht ausschließlich durch die saure Reaktion desselben bedingt wird, woran man ja in Anlehnung an die bereits erwähnten Beobachtungen von *Hegeler* zunächst denken könnte. Denn gerade beim Kaninchen ist in dem Phosphatplasma 2:1 (Tabelle XXXI), ferner in dem Phosphatplasma *a* (Tabelle XXXIII und XXXIV) bei bestehender alkalischer Reaktion die baktericide Wirkung ebensowenig



Tabelle XXXII.

2. Juli 1902. Hündin, 6 *kg*. 1 Teil Blut auf 2 Teile 4% KH_2PO_4 = 2·6% KH_2PO_4.
Typhus S.

Art des Plasma oder Serum, Reaktion (R)	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach $6^1/_2$ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Phosphatplasma (2 : 1), R = − 0·16% NaOH	7680	9742	∾	∾	∾	37°	V. 0. Nach 20 Stunden ma und mi Agglutination, keine Klärung	Nach Neutralisation Gerinnung innerhalb 4 Stunden bei 37°
Normalserum R = + 0·06% NaOH	7232	2368	492	1151	∾	37°	V. 0. Nach 30 Minuten ma und mi Agglutination, nach 20 Stunden Sedimentierung und teilweise Klärung	F. II
Normalserum + 1·3% KH_2PO_4, R = sauer	6919	7441	14876	∾	∾	37°	V. 0. Nach 20 Stunden starke Trübung, schwache Agglutination	
Normalserum + 2·6% KH_2PO_4, R = sauer	7296	8652	∾	∾	∾	37°	V. 0. Wie vorausgehend	—
Inaktives Serum (1 Stunde 60°) R = + 0·07% NaOH	7741	9156	∾	∾	∾	37°	V. 0. Nach 20 Stunden ma und mi schwache Agglutination	F. IV
Inaktives Serum (3/4 Stunden 60°) + 1·3% KH_2PO_4, R = sauer	6991	7215	∾	∾	∾	37°	V. 0. Wie vorausgehend	—

Tabelle XXXIII.

4. Juli 1902. Kaninchen, 1005 *g*. Es werden drei Mischungen hergestellt:

a) 1 Teil Blut auf 1 Teil 4%iger KH_2PO_4-Lösung; gibt beim Zentrifugieren ein gelbliches, klares Plasma.
b) 1 » » » 2 Teile 4%iger » » » » » » » »
c) 1 » » » 0·34 » 4%iger » gerinnt beim Zentrifugieren.

Typhus S.

Art des Plasma oder Serum, Reaktion (R)	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6½ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Phosphatplasma *a)* 1 : 1, R = + 0·02% NaOH	10465	11864	∞	∞	∞	37°	V. 0. Erst nach 2 Stunden schwache Agglutination, starke Trübung nach 20 Stunden	F. II
Phosphatplasma *b)* 2 : 1, R = − 0·140% NaOH	11572	9256	∞	∞	∞	37°	V. 0. Ma und mi Agglutination erst nach 20 Stunden	Nach Neutralisation Gerinnung innerhalb 4 Stunden bei 37°
Normalserum, R = + 0·100% NaOH	12928	9160	1216	332	∞	37°	V. 0. Nach ½ Stunde ma und mi Agglutination, nach 20 Stunden Klärung und Sedimentierung	F. I
Normalserum neutralisiert mit KH_2PO_4 (0·17 *cm*³)	14016	10048	9472	∞	∞	37°	—	F. II
Normalserum neutralisiert mit $^1/_{10}$-Normal-H_2SO_4	12928	8462	1390	242	∞	37°	—	F. II

Tabelle XXXIV.

7. Juli 1902. Kaninchen, 940 *g*. Es werden drei Mischungen hergestellt:

a) 1 Teil Blut auf 1 Teil 4%iger KH_2PO_4-Lösung; gibt ein hellgelbes, klares Plasma.
b) 1 » » » 1·15 Teile 4%iger » » » » » »
c) 1 » » » 1·34 » 4%iger » » » » » »

Typhus S.

Art des Plasma oder Serum, Reaktion (R)	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6½ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Phosphatplasma *a)* 1 : 1, R = + 0·01% NaOH	1472	2048	3136	∾	∾	37°	V. keine. Nach 1 Stunde mi Agglutination, nach 5 Stunden ma kenntlich; nach 20 Stunden Sedimentierung ohne Klärung	F. II
Phosphatplasma *b)* 1 : 1·15, R = neutral	1764	2560	11584	∾	∾	37°	V. keine. Wie vorausgehend.	F. II
Phosphatplasma *c)* 1 : 1·34, R = — 0·120% NaOH	1440	1600	14976	∾	∾	37°	V. keine. Ma und mi Agglutination erst nach 10 Stunden kenntlich	Nach Neutralisation F. II
Normalserum, R = + 0·140% NaOH	8128[1])	3648	536	792	∾	37°	V. keine. Nach 15 Minuten ma und mi Agglutination, nach 20 Stunden Sedimentierung und Klärung	F. I
Normalserum + KH_2PO_4 4% bis R = + 0·02% NaOH	7697[1])	8512	12727	∾	∾	37°	V. keine. Wie vorausgehend	F. II
Normalserum + KH_2PO_4 4% bis R = + 0·05% NaOH	3584[1])	2496	1088	1984	∾	37°	V. keine. Wie vorausgehend	F. II

[1]) Die größeren Aussaaten in den letzten drei Beobachtungsreihen dieses Versuches gegenüber den drei ersten Reihen sind durch Zufälligkeiten veranlaßt worden. Eine Vergleichung der Wirkungen des Phosphatserums mit dem Phosphatplasma in diesem Versuche erscheint bei Berücksichtigung der quantitativen Differenzen immerhin statthaft.

vorhanden wie in dem sauren Phosphatplasma des Hundes (Tabelle XXXII) und des Kaninchens (*c*, Tabelle XXXIV; *b*, Tabelle XXXIII), sowie in dem neutralen Phosphatplasma des Kaninchens (*b*, Tabelle XXXIV) bei den entsprechenden Salzzusätzen.[1])

Die Wirkungen der verschieden großen Phosphatzusätze zum Normalserum liefern Anhaltspunkte für die Auffassung der dadurch veranlaßten Vernichtung der Baktericidie im Phosphatplasma. Zunächst ergibt sich, daß die Baktericidie im Normalserum jeweilig aufgehoben ist, wenn entsprechend dem Zusatze des sauren Salzes auch saure Reaktion des Serum eingetreten ist (Tabelle XXXI, XXXII). Aber der Salzzusatz zum Serum muß, wenigstens beim Kaninchen, nicht bis zu dieser Höhe getrieben werden, auch hier kann nach entsprechend geringerem Salzzusatz bei noch vorhandener, wenn auch schwacher alkalischer Reaktion des Serum dessen baktericide Wirkung ausgelöscht sein (Tabelle XXXIV, vorletzte und letzte Rubrik).[2]) Von besonderem Interesse erscheint in dieser Beziehung die in der Tabelle XXXIII mitgeteilte Versuchsreihe (die beiden letzten Rubriken), aus der hervorgeht, daß durch Zusatz des Monokaliumphosphates zum Serum bis zur erreichten Neutralisation desselben die baktericide Wirkung verschwindet, während Zusatz von Normalschwefelsäure bis zum gleichen Neutralisationspunkte im gleichen Serum die baktericide Wirkung gegenüber dem Normalserum kaum merklich alteriert.

Durch diese Beobachtung wird darauf hingewiesen, daß der Phosphatzusatz als solcher zum Serum und wohl auch zum Blute die baktericide Wirkung daselbst unterdrückt, indem durch den Salzzusatz entweder besonders günstige Ernährungsbedingungen für die Mikroben geschaffen werden, so daß die Alexinwirkung nicht zur Geltung kommen kann, oder indem durch denselben die Alexine direkt geschädigt und unwirksam gemacht werden. In Anlehnung an die bei Besprechung des Magnesiumplasma mitgeteilten Beobachtungen wurde auch hier ein durch Phosphatzusatz inaktiv gewordenes Serum der verlängerten Dialyse aus-

[1]) Die Salzzusätze bis zum Eintritte der sauren Reaktion im Plasma werden je nach der anfänglich vorhandenen alkalischen Reaktion des Blutes bei verschiedenen Tieren verschieden ausfallen müssen. Daher kommt es, daß die gleichen Salzzusätze zum Blute bei verschiedenen Tieren Plasmen von wechselndem Alkalirespektive Säuregrade geben können, und daß man von vornherein daher niemals bestimmen kann, ob das gewonnene Phosphatplasma alkalische oder saure Reaktion besitzen wird.

[2]) Beim Entenserum (Tabelle XXX) scheinen allerdings in dieser Beziehung andere Verhältnisse zu herrschen; hier war nach einem Zusatze von $1 \cdot 3\%$ KH_2PO_4 die baktericide Wirkung noch ungeschwächt vorhanden. Eine Erklärung dieser Differenz steht vorläufig aus.



gesetzt, wodurch in einem Versuche eine Wiederkehr der baktericiden Wirkung nachgewiesen werden konnte. Da jedoch dieses Ergebnis nicht weiter verfolgt wurde, so reicht wohl der eine angeführte Versuch zur Entscheidung der obigen Frage nicht aus. Immerhin geht aber auch aus den bisherigen Resultaten hervor, daß auch das Phosphatplasma, ganz abgesehen von seinem Fermentgehalte, zur Entscheidung der Frage, ob dem Normalplasma bereits eine baktericide Wirkung zukommt, ganz ungeeignet ist.

Bezüglich des Fermentgehaltes des Phosphatplasma erscheint es nicht nötig, auf Details einzugehen; derselbe kann durchgehends als groß bezeichnet werden, und gestattet mithin gleichfalls nicht, das Phosphatplasma als dem Normalplasma gleichwertig aufzufassen.

Es wurde bereits erwähnt, daß der Zusatz des sauren Salzes für sich allein (zum inaktiven Serum) die Agglutination der Mikroben nicht veranlaßt. Im allgemeinen kann aber gesagt werden, daß im Phosphatplasma und -Serum, sobald die Größe des Salzzusatzes gleichzeitig eine saure Reaktion desselben hervorruft, die Agglutination gegenüber dem Normalserum bedeutend abgeschwächt erscheint (Tabelle XXXIII *b*, XXXIV *c*; Tabelle XXXII); in dem noch alkalischen Phosphatplasma (Tabelle XXXI, XXXIII *a*, XXXIV *a*) dürfte diese Abschwächung wohl als geringgradiger anzusprechen sein. Desgleichen weist die Versuchsreihe der Tabelle XXXIV (die beiden letzten Rubriken) darauf hin, daß in dem Normalserum mit schwachem Zusatz von Monokaliumphosphat die Agglutination ungeändert erhalten bleibt, während gleichzeitig die baktericide Wirkung vollständig oder doch nahezu vollständig (letzte Rubrik) verschwunden ist. Hier liegt ein schönes Beispiel der Unabhängigkeit dieser beiden Erscheinungen voneinander vor, die in Übereinstimmung mit zahlreichen Beobachtungen anderer Autoren wohl nur dahin gedeutet werden kann, daß Bakterieidie und Agglutination differente Prozesse darstellen, die sich wohl gegenseitig beeinflussen können, die aber doch ihrem Wesen nach verschieden sind.

Es bedarf wohl nicht erst besonders betont zu werden, daß die Anwesenheit der Agglutination im Phosphatplasma einen Rückschluß auf die diesbezüglichen Verhältnisse des Normalplasma nicht gestattet.

Die Beobachtungen am Phosphatplasma haben mithin folgendes ergeben:

1. Im Phosphatplasma der untersuchten Tiere ist keine baktericide Wirkung (gegen Typhusbacillen) nachweisbar; die Abwesenheit



dieser Wirkung hängt nicht mit der sauren Reaktion im Phosphatplasma zusammen, sondern ist wahrscheinlich auf die Begünstigung der Ernährungs- und Wachstumsbedingungen der Mikroben durch das Salz im Plasma zurückzuführen.

2. Das Phosphatplasma ist stark fibrinfermenthaltig.

3. Das Phosphatplasma läßt bei saurer Reaktion desselben eine abgeschwächte agglutinierende Wirkung gegenüber dem Normalserum erkennen; durch entsprechenden kleinen Zusatz des sauren Salzes zum Normalserum kann bei erhaltener, aber abgeschwächter alkalischer Reaktion desselben die baktericide Wirkung vernichtet, die agglutinierende jedoch ungeschwächt erhalten sein.

4. Das Phosphatplasma kann nicht als gleichwertig mit dem Normalplasma angesehen werden.

5. Die Abwesenheit der baktericiden Wirkung im Phosphatplasma und die Anwesenheit der Agglutination in demselben können nicht als Beweis dafür angesehen werden, daß im Normalplasma die gleichen Verhältnisse bestehen.

f) Citratplasma (Kalium citricum).

Die gerinnungshemmende Wirkung des citronensauren Kali wurde bereits von *A. Schmidt*[1]) festgestellt und dahin präcisiert, daß es sich dabei nicht um eine Fällung der Kalksalze im Blute und dadurch bewirkte Gerinnungshemmung handelt, sondern daß das im Überschusse vorhandene Salz der Citronensäure direkt als Gerinnungshemmer wirkt, nach dessen Wegfall im Citratplasma sofort Gerinnung eintritt. So genügt schon nach *A. Schmidt*[2]) eine 15—18fache Verdünnung des Citratplasma mit 0·8%iger NaCl-Lösung, um in demselben nach 20—30 Stunden Gerinnung zu erzielen. Nach diesem Autor behindert der Zusatz von schwefelsaurer Magnesia zum Blute die Thrombin- und Prothrombinabspaltung extravasal am intensivsten, während das Oxalat wohl die Thrombin-, nicht aber die Prothrombinabspaltung zu verhindern vermag, das Citrat jedoch die Wirkung des vorhandenen Thrombins direkt hemmt. Das Citratplasma ist also als fermenthaltig anzusehen und enthält mithin den der Thrombinreihe angehörigen Gerinnungsfaktor, dessen extravasale Entstehung wir bereits früher beim Oxalatplasma erörtert haben. Mit Rücksicht auf den Thrombingehalt des Citratplasma, den wir, wie aus den folgenden Tabellen hervorgeht, regelmäßig als einen sehr hohen

[1]) Weitere Beiträge zur Blutlehre. Wiesbaden 1895, S. 118 f.

[2]) l. c., S. 133.



feststellen konnten, sollen hier nur wenige Versuche dieser Reihe mitgeteilt werden. Auch *Pettersson* [1]) hat bereits das Citratplasma zu baktericiden Versuchen verwendet und eine geringere Verstärkung der Alexinwirkung in demselben als in dem Oxalatplasma konstatiert; die Frage des Fibrinfermentgehaltes in dem Plasma hat *Pettersson* bei seinen Untersuchungen nicht berührt.

Bei der Herstellung des Citratplasma hielten wir uns genau an die von *A. Schmidt* gegebene Vorschrift; es wurden demnach 9 Teile Carotisblut mit 1 Teil einer 4%igen Lösung von Kalium citricum vermengt, so daß in dem Gemenge 0·4% des Salzes enthalten sind. Diese Mischung wurde sofort einer energischen Zentrifugierung unterworfen und gab nach 10—20 Minuten ein völlig klares Plasma, das spontan weder bei Zimmertemperatur noch im Thermostaten bei 37° irgend welche Gerinnungserscheinungen zeigte. Bei starker Verdünnung desselben in dem von *A. Schmidt* angegebenen Grade trat flockige Gerinnung im Thermostaten oft schon nach zwei bis drei Stunden, bei Zimmertemperatur erst nach 10—20 Stunden ein. Das im Verhältnis von 1:2 verdünnte und mit Typhus oder Cholera geimpfte Citratplasma gerinnt im Thermostaten (37°) in der Regel nach kurzer Zeit zu einer festen Gallert, das unverdünnte und geimpfte Plasma bleibt jedoch unter den gleichen Bedingungen flüssig (Tabelle XXXV und XXXVI, S. 334).

Es hat sich also auch das Citratplasma vor allem wegen seines hohen Fermentgehaltes für die hier verfolgten Zwecke als unbrauchbar erwiesen, und die deutliche baktericide Wirkung desselben (gegen Typhusbacillen) gestattet aus den früher bereits erörterten Gründen keinen Rückschluß auf die im Normalplasma herrschenden Verhältnisse der Baktericidie. Die Verstärkung der baktericiden Wirkung im Citratplasma und im Normalserum + Citratzusatz tritt beim Kaninchen nicht so stark hervor wie im Hundeblut, dessen baktericide Wirkung in Übereinstimmung mit den vorliegenden Angaben ja an und für sich schwächer gefunden wurde.

Das Phänomen der Agglutination erleidet weder im Citratplasma noch im Normalserum + Citratzusatz eine wesentliche Änderung dem Normalserum gegenüber; auch scheint das Citrat die Ernährungs- und Wachstumsverhältnisse der Mikroben im Plasma und Serum dem Normalserum gegenüber nicht merklich zu beeinflussen.

Die Beobachtungen am Citratplasma haben mithin folgendes ergeben:

[1]) A. a. O., S. 58 ff.



1. Im Citratplasma ist eine starke baktericide Wirkung (gegen Typhusbacillen) vorhanden.

2. Das Citratplasma erweist sich als stark fermenthaltig.

3. Die Agglutination erleidet im Citratplasma keine wesentliche Abänderung gegenüber dem Normalserum.

4. Die Anwesenheit der baktericiden Wirkung und der Agglutination im Citratplasma gestattet keinen Rückschluß auf die im Normalplasma herrschenden diesbezüglichen Verhältnisse.

g) Blutegelextraktplasma.

Bei der Verwendung des Blutegelextraktes für die vorliegenden Versuche mußte vor allem im Auge behalten werden, daß die Darstellung eines ungerinnbaren Blutes unter seiner Einwirkung im wesentlichen nur bei intravitaler Verwendung am Kaninchen gelingt, da sich andere Tiere, wie schon *Haycraft*[1]), *Dickinson*[2]) u. a. betonen, gegen diese Einwirkung des Extraktes weit weniger empfindlich erweisen. Dadurch war schon eine gewisse Einschränkung dieser Versuchsreihe bedingt. Dazu kommt noch, daß zur Erzielung der Ungerinnbarkeit beim Kaninchen eine nicht unbeträchtliche Menge einer Substanz in die Blutbahn injiziert werden muß, deren Wirkungsweise nicht vollständig klargelegt ist, bei welcher vielmehr der gerinnungshemmende Faktor nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit der Anwesenheit eines der Albumosenreihe angehörigen Eiweißkörpers zugeschrieben werden kann *(Dickinson)*, durch welchen möglicherweise die baktericide Wirkung des Blutes bereits mehr oder weniger beeinflußt wird. Es waren ja gerade solche Bedenken, durch welche *Pettersson*[3]) sich veranlaßt sah, von der Verwendung des Blutegelextraktes für baktericide Versuche völlig abzusehen.

Endlich wird man zu berücksichtigen haben, daß die Verwendung des Blutegelextraktes beim Kaninchen mit gewissen Fehlerquellen verbunden sein kann, wenn man von dem gleichen Tiere Blutegelplasma und Normalserum (das letztere zu Kontrollversuchen) verwendet, da man in diesem Falle vor der Injektion des Extraktes eine entsprechend große Blutentnahme zur Gewinnung des Normalserums vornehmen müßte, welche auf das Verhalten der baktericiden Wirkung des im Tiere nach dem Aderlasse zurückbleibenden Blutes bereits an und für sich von Einfluß sein könnte.

---

[1]) Proc. of the royal Soc. XXXVI, und Archiv für experimentelle Pathologie. Bd. XVIII.

[2]) The Journ. of physiol. 1890, Bd. XI, pag. 566 f.

[3]) A. a. O., S. 53.



Tabelle XXXV. 30. Juni 1902. Kaninchen, 1070 *g*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum, Reaktion (R)	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6½ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Citratplasma 0·4%, R = + 0·140% NaOH	5200	326	6	128	∞	37°	V. 0. Nach 20 Minuten ma und mi Agglutination, nach 20 Stunden Sedimentierung und Klärung	F. I
Normalserum, R = + 0·138% NaOH	6421	832	10	14	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	F. I
Normalserum + 0·4% Kal. citr., R = + 0·130% NaOH	6208	512	36	86	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	—
Inaktives Serum (½ Stunde 58°), R = + 0·120% NaOH	9856	10117	∞	∞	∞	37°	V. 0. Nach 20 Stunden keine Agglutination	F. V
Inaktives Serum (¾ Stunden 60°), + 0·4% Kal. citr., R = + 0·130% NaOH	5412	4278	∞	∞	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	—

Tabelle XXXVI. 2. Juli 1902. Hündin, 6 *kg*. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum, Reaktion (R)	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6½ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment
Citratplasma 0·4%, R = + 0·07% NaOH	7080	704	480	1920	∞	37°	V. 0. Nach 30 Minuten ma und mi Agglutination, nach 20 Stunden Sedimentierung und teilweise Klärung	F. II
Normalserum, R = + 0·06% NaOH	7232	2368	492	1151	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	F. II
Normalserum + 0·2% Kal citr., R = + 0·06% NaOH	7174	448	384	412	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	F. II
Inaktives Serum (1 Stunde 60°), R = + 0·07% NaOH	7741	9156	∞	∞	∞	37°	V. 0. Nach 20 Stunden ma und mi schwache Agglutination	F. IV
Inaktives Serum (¾ Stunden 60°), + 0·2% Kal. citr., R = + 0·07% NaOH	7157	6832	∞	∞	∞	37°	V. 0. Wie vorausgehend	—

Wenn wir uns trotz aller dieser Bedenken zu der Verwendung des Blutegelextraktes in den vorliegenden Versuchen entschlossen, so geschah dies hauptsächlich deshalb, weil wir glaubten, ein verhältnismäßig so leicht darstellbares ungerinnbares Blutplasma doch, und wäre es nur der Vollständigkeit halber, in der verfolgten Absicht verwenden zu sollen, und weil wir hofften, die erwähnten Bedenken doch umgehen oder ganz ausschließen zu können.

Das angeführte Bedenken einer durch den Blutegelextrakt als solchen bedingten Veränderung der baktericiden Wirkung des Blutes erwies sich dadurch hinfällig, daß der Extrakt selbst, sowohl unverdünnt als auch mit Bouillon verdünnt, sich als ein vortrefflicher Nährboden für die in Anwendung gezogenen Mikroben (Typhus, Cholera) erwies. Blieb nun, wie es sich tatsächlich herausstellte, die baktericide Wirkung im Blutegelplasma erhalten, so konnte wohl die Frage einer intravasalen Veränderung der baktericiden Blutwirkung unberücksichtigt bleiben. Bei diesem Sachverhalte wurden denn auch Versuche über die Veränderung der baktericiden Wirkung im Normalserum nach extravasalem Zusatz von Blutegelextrakt nicht vorgenommen.

Das weitere Bedenken, daß Kontrollversuche über die baktericide Wirkung des Normalserum an dem mit Blutegelextrakt injizierten Kaninchen womöglich unterbleiben mußten, wurde dadurch hinfällig, daß, wie bereits bemerkt, auch im Blutegelplasma die baktericide Wirkung des Blutes unverändert, eher noch gegenüber normalen Tieren verstärkt vorhanden war. Allerdings muß aber betont werden, daß zu allen baktericiden Versuchen an Kaninchen nur große und jedenfalls ausgewachsene Tiere verwendet werden dürfen, denn nur bei solchen ist nach unseren, in dieser Richtung eingehenden Erfahrungen eine baktericide Wirkung des Normalserum (gegen Typhus und auch gegen Cholera) regelmäßig vorhanden, während bei kleinen, jungen, wachsenden Kaninchen diese Wirkung im Normalserum häufig fehlen kann. Derartige kleine Tiere sind also für das Studium der baktericiden Wirkung im Normalserum überhaupt unbrauchbar, im vorliegenden Falle könnte die Verwendung solcher Tiere zu argen Fehlschlüssen Veranlassung geben.

Die größte Sorgfalt mußte der Herstellung eines wirksamen, dabei aber sterilen Blutegelextraktes gewidmet sein. Der in der üblichen Weise bereitete Blutegelextrakt [1]) entsprach dieser Anforderung von vornherein nicht oder zeigte sich doch bald, unbeschadet seiner Wirksamkeit, mit Bakterien verunreinigt. Der genau nach den

[1]) Vgl. *Löwit*, Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena 1892, S. 26.



Angaben von *Bosc*[1]) hergestellte (durch Erhitzen auf 100—105° C. im Autoklaven während 20 Minuten) sterile Blutegelextrakt erwies sich in unseren Versuchen bezüglich der Gerinnungshemmung als völlig unwirksam. Nach mehrfachen Versuchen ist es uns dann gelungen, in folgender Weise zum Ziele zu kommen: Von zehn Blutegeln werden die Kopf- eventuell auch die Schwanzstücke abgeschnitten und kommen für 24 Stunden in 95%igen Alkohol, der während dieser Zeit zweimal gewechselt wird. Die gehärteten Stücke werden dann mit einer Schere zerkleinert und für vier bis fünf Stunden in absoluten Alkohol übertragen. Aus dem Alkohol werden sie in eine sterile Dose gelegt und verbleiben behufs völliger Trocknung einige Stunden im Thermostaten bei 37° C. Die trockenen Stücke werden dann in einer sterilen Reibschale fein zerrieben und mit 20 cm^3 steriler 1%iger NaCl-Lösung übergossen, in ein steriles Reagenzglas übertragen, in welchem diese Flüssigkeit über Nacht an einem kühlen Orte stehen bleibt, worauf durch sterile Glaswolle filtriert wird.

Auf diese Weise gelingt es, einen gut wirksamen und in der Regel sterilen Extrakt herzustellen. Immer aber haben wir uns von der Keimfreiheit des zu den folgenden Versuchen verwendeten Extraktes überzeugt und nur die keimfreien Extrakte in Anwendung gezogen. Bei der Injektion des Extraktes, die stets durch die Jugularvene herzwärts erfolgte, wurden 8—10 cm^3 pro Kilogramm Tier verwendet; die Entziehung des Blutes aus der Art. carotis geschah zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion, so daß von dem gleichen Tiere stets mehrere Blutegelplasmen in Untersuchung gezogen wurden. Die Carotiskanüle und das Sammelgefäß für das aufgefangene Blut waren in den beiden mitgeteilten Versuchen paraffiniert. Die gewonnenen Plasmen wurden zur Kontrolle der geimpften Röhrchen stets ungeimpft bei Zimmer- und Bruttemperatur durch 10—20 Stunden sich selbst überlassen, um Anhaltspunkte über die Entstehung etwaiger spontaner Gerinnungen und Flockenbildungen in demselben zu erhalten.

Bei Impfungen der verschiedenen Blutegelplasmen mit Cholera waren bereits eine bis drei Stunden nach der Impfung keine Mikroben in denselben nachweisbar.

Das Blutegelplasma erweist sich (vgl. Tab. XXXVII, XXXVIII) innerhalb der angeführten Zeit (bis zu acht Minuten nach der Injektion entnommen) als deutlich baktericid; das dieser Zeit entstammende ungeimpfte Kontrollplasma zeigt anfangs (bis zur vierten Minute) erst nach 20stündigem Aufenthalte im Thermostaten spontane Gerinnungserscheinungen,

[1]) Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1900, T. LII, Nr. 38, pag. 1052.



die späteren Plasmen zeigen dieselben schon früher. Auch diese Plasmen, sowie noch später nach der Injektion des Extraktes dargestellte, erwiesen sich deutlich baktericid, doch waren diese späteren Blutegelplasmen eben wegen der bald bei höherer Temperatur eintretenden spontanen Gerinnung für den vorliegenden Zweck nicht verwertbar.

Die baktericide Wirkung der frühen Blutegelplasmen tritt entweder ganz analog wie im Normalserum zu Tage (Tabelle XXXVII), oder aber sie ist dem Normalserum gegenüber etwas verstärkt (Tabelle XXXVIII), indem bereits von der dritten bis vierten Stunde angefangen (nach der Impfung) Keimfreiheit vorhanden ist. Dieses wechselnde Verhalten stellte sich in mehreren Versuchen in analoger Weise ein. Es ist nicht auszuschließen, daß eine derartige Verstärkung der baktericiden Wirkung im Blutegelplasma nur eine scheinbare ist, indem eintretende Gerinnungserscheinungen und dadurch bedingte Fällungen im Blutegelplasma eine verstärkte Baktericidie vortäuschen können. Jedenfalls kommen aber auch genügend Plasmen vor, bei denen derartige verstärkte baktericide Wirkungen nicht vorhanden sind, bei denen man vielmehr von einer der baktericiden Wirkung des Normalserum auch quantitativ gleichen bakterienvernichtenden Eigenschaft des Blutegelplasma wird sprechen dürfen.

Das Blutegelplasma des Kaninchens muß jedenfalls als fermenthaltig bezeichnet werden. Zwar deutet der Ausfall der *A. Schmidt*schen Fermentprobe in demselben auf einen niedrigen, eventuell sogar völlig fehlenden Fermentgehalt (Tabelle XXXVII) hin, allein das Verhalten des nach wechselnder Zeit spontan gerinnenden ungeimpften Kontrollplasma bei Bruttemperatur läßt über die Gegenwart des der Thrombinreihe angehörigen Gerinnungsfaktors in diesem Plasma einen Zweifel wohl nicht aufkommen und man kann im allgemeinen sagen, daß diese spontane Gerinnung um so früher und massiger eintritt, je später nach der Blutegelextraktinjektion die Blutprobe dem Tiere entzogen wird; allein, sie fehlt auch in der sofort nach der Injektion entzogenen Probe niemals vollständig. Weshalb die *Schmidt*sche Fermentprobe bei dem Blutegelplasma des Kaninchens trotz vorhandenen Fermentgehaltes versagte, wurde nicht näher geprüft. Am nächsten liegt es, daran zu denken, daß infolge der Injektion des Extraktes in das Blut gewisse, sei es die Eiweißkörper, sei es die zur Prothrombin- eventuell Thrombinabspaltung führenden Prozesse betreffende Veränderungen eintreten, welche die *Schmidt*sche Fermentprobe beeinträchtigen.

Es entspricht also auch das Blutegelplasma des Kaninchens nicht der eingangs dieser Mitteilung aufgestellten Bedingung, welche eine



Tabelle XXXVII. 19. Juni 1902. Kaninchen, 1700 *g*. 15 cm^3 Blutegelextrakt in die Jugularvene. Blutentnahme nach 35", 40", 1'15", 2'15". 6', 8'. Blutegelplasma. — Typhus S.

Zeit der Blutentnahme nach der Blutegelextraktinjektion	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment	Anmerkung
Nach 35 Sekunden	6742	5899	128	17	geronnen	37°	V. 1:2. Erst nach 20 Stunden mi Agglutination	F. VII	Das ungeimpfte Kontrollplasma zeigt bei 37° nach 20 Stunden gallertige Gerinnung
Nach 40 Sekunden	8320	960	11	5	geronnen	37°	V. 1:2. Wie vorausgehend	F. VII	Wie vorausgehend
Nach 1 Minute 15 Sekunden	6998	5812	102	3	geronnen	37°	V. 1:2. Nach 5 Stunden mi Agglutination	F. VI	Wie vorausgehend
Nach 2 Minuten 15 Sekunden	9024	640	26	15	geronnen	37°	V. 1:2. Wie vorausgehend	F. VII	Das ungeimpfte Kontrollplasma zeigt bei 37° nach 10 Stunden gallertige Gerinnung
Nach 6 Minuten	5872	5280	12	2	geronnen	37°	V. 1:2. Wie vorausgehend	F. VII	Wie vorausgehend
Nach 8 Minuten	6812	5756	67	5	geronnen	37°	V. 1:2. Nach 5 Stunden mi Agglutination	F. VII	Das ungeimpfte Kontrollplasma zeigt bei 37° nach 8 St. flockige, später gallertige Gerinnung

Tabelle XXXVIII. 21. Juni 1902. Kaninchen, 1050 *g*. 10 cm^3 Blutegelextrakt in die Jugularvene. Blutentnahme nach 30", 1', 2', 4'. Blutegelplasma. — Typhus S.

Zeit der Blutentnahme nach der Blutegelextraktinjektion	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment	Anmerkung
Nach 30 Sekunden	4872	3260	0	0	Flocken	37°	V. 1:2. Nach 10 Minuten ma und mi Agglutination, nach 20 Stunden starke Flockenbildung	F. VI	Das ungeimpfte Kontrollplasma zeigt bei 37° nach 20 Stunden starke Flockenbildung
Nach 1 Minute	5178	3767	0	0	geronnen	37°	V. 1:2. Nach 10 Minuten ma und mi Agglutination. nach 20 Stunden gallertige Gerinnung	F. VI	Das ungeimpfte Kontrollplasma zeigt bei 37° nach 20 Stunden gallertige Gerinnung
Nach 2 Minuten	5178	3250	0	0	geronnen	37°	V. 1:2. Wie vorausgehend	F. VI	Wie vorausgehend
Nach 4 Minuten	4992	2761	0	0	geronnen	37°	V. 1:2. Wie vorausgehend	F. VI	Wie vorausgehend

Übertragung der an diesem Plasma beobachteten baktericiden Wirkung auf das Normalplasma gestatten würde. Ganz analog verhält es sich mit der Auffassung der in dem Blutegelplasma vorhandenen Agglutination, bei welcher übrigens mehrfache und nicht unbeträchtliche Differenzen der Stärke bei den verschiedenen Tieren zur Beobachtung kamen, deren Ursachen zunächst nicht weiter verfolgt wurden.

Die Beobachtungen am Blutegelplasma des Kaninchens haben mithin folgendes ergeben:

1. Im Blutegelplasma des Kaninchens ist eine deutliche baktericide Wirkung (gegen Typhus und Cholera) vorhanden.

2. Das Blutegelplasma gerinnt spontan bei Bruttemperatur, und zwar gerinnt es um so rascher, je später nach der Injektion des Blutegelextraktes die Blutentnahme erfolgt; das Plasma muß also jedenfalls als fermenthaltig bezeichnet werden. Es gelingt aber, bei genügend frühzeitiger Entnahme des Blutes nach der Injektion ein Plasma zu erhalten, welches manchmal erst nach 20stündigem Aufenthalte bei Bruttemperatur spontan gerinnt.

3. Die Erscheinung der Agglutination (von Typhusbacillen) kann im Blutegelplasma bald in starkem, bald in abgeschwächtem Grade vorhanden sein.

4. Die Anwesenheit der baktericiden Wirkung und Agglutination im Blutegelplasma ist kein Beweis für die Anwesenheit dieser beiden Wirkungen im Normalplasma.

h) Eisenplasma (schwefelsaures Eisenoxydul).

Die Wirkung der Eisenoxydulsalze und der Salze anderer schwerer Metalle als Gerinnungshemmer wurde zuerst von *Gaglio* [1]) beschrieben und auf die Veränderungen der Eiweißkörper des Blutes zurückgeführt, welche dieselben unter dem Einflusse der Metallsalze erleiden. Wir haben die Angaben *Gaglios* nur an einem Kaninchen bei Anwendung von schwefelsaurem Eisenoxydul in 1%iger Lösung einer Nachprüfung unterzogen. Bei einem Kaninchen von 1580 *g* (13. Juni 1902) wurden 0·7 cm^3 der 1%igen Salzlösung in die Jugularvene injiziert, und aus der Art. carotis Blutentziehungen nach 40", 2', 3', 4', 8' und 10' vorgenommen. Alle diese Blutproben wurden zentrifugiert. Nur das nach vier Minuten entzogene Blut gibt ein Plasma, das bei Zimmertemperatur innerhalb zweier Tage unverändert flüssig bleibt. Alle anderen Blutproben gerinnen entweder schon

[1]) Annali di chimica e di farmacia. 1890, pag. 233, und Arch. de Biologie italiennes. 1890, T. XIII, pag. 487.



während des Zentrifugierens oder sie geben (die beiden letzten Blutproben) ein Plasma, das schon bei Zimmertemperatur nach kurzer Zeit gerinnt.

Aber auch das nach vier Minuten gewonnene Plasma gerinnt im Thermostaten bei 37° spontan nach zehn Minuten. Es erweist sich also für die vorliegenden Versuche schon aus diesem Grunde als völlig unbrauchbar. Auf Grund der *A. Schmidt*schen Fermentprobe kam ihm ein Gehalt von F. III zu. Auf Grund dieser Erfahrungen wurde die Untersuchung des Eisenplasma nicht weiter fortgeführt.

i) Vogelplasma ohne Zusatz.

Die Verwendung des nach der Methode von *Delezenne* [1]) ohne jeden fremden Zusatz durch rasches Zentrifugieren des Vogelblutes in völlig staubfreien Gefäßen unter Einhaltung bestimmter von *Delezenne* genau angegebener Vorsichtsmaßregeln gewonnenen Vogelblutplasma erschien für die hier verfolgten Zwecke von prinzipieller Bedeutung zu sein, weil dieses Plasma auf Grund seiner Darstellung zu der Annahme zu berechtigen schien, daß hier ein dem Normalplasma sehr nahe verwandtes, vielleicht sogar ein mit ihm identisches Plasma vorliege, und dies um so mehr, als bereits *Bordet* und *Gengou* [2]) angeführt hatten, daß ungerinnbares Gänseplasma entweder gar kein oder nur so geringe Spuren von Ferment enthalte, daß es spontan überhaupt nicht gerinnt. Allerdings steht dieser Befund mit den Angaben von *Delezenne* selbst in direktem Widerspruche.

Delezenne weist nämlich darauf hin, daß man nach der von ihm angegebenen Methode zwar ein völlig klares und zellenfreies Plasma gewinnt, das bei Zimmertemperatur lange Zeit (bis zu zehn und zwölf Tage und darüber), aber niemals völlig unbeschränkt flüssig bleibt, und er hat sich davon überzeugt, daß auch das ganz frische, von Mikroorganismen freie Vogelplasma bereits Fibrinferment enthält. [3])

Unsere Untersuchungen am Vogelplasma haben diesen Befund von *Delezenne* völlig bestätigt gefunden.

Leider ist die Methode von *Delezenne,* welche am Vogelblute in verhältnismäßig leichter und sicherer Weise die Darstellung eines Plasma ohne jeglichen Zusatz gestattet, für das Säugetierblut völlig unbrauchbar, wie auch bereits von *Gengou* [4]) hervorgehoben wurde.

[1]) Archives de physiol. norm. et pathol. 1897, Sér. V, T. IX, pag. 333 s. und pag. 347 s.

[2]) Annales de l'Institut Pasteur. 1901, T. XV, pag. 129 s.

[3]) l. c., pag. 352.

[4]) Annales de l'Institut Pasteur. 1901, T. XV, pag. 232 s.



Hier gelingt es bekanntlich nur am Pferdeblute, durch rasche und intensive Kühlung des frisch gelassenen Blutes ein relativ ungerinnbares Plasma zu gewinnen, das aber bereits von *A. Schmidt*[1]) als fermenthaltig angesprochen wurde, was übrigens auch von *Delezenne*[2]) bestätigt wird. Das gekühlte Pferdeblutplasma gerinnt bei höherer Temperatur sehr rasch und ist daher, wie auch *Pettersson*[3]) betont, für bactericide Versuche nicht verwertbar.

Wie bereits in der eingangs mitgeteilten Literaturübersicht ausgeführt wurde, haben *Bordet* und *Gengou* am Kaninchen-, Hunde- und Rattenblute durch Auffangen und rasches Zentrifugieren desselben in paraffinierten Gefäßen mit und ohne gleichzeitige Unterkühlung in Eis ein Plasma zu gewinnen versucht, das aber, wie bereits eingangs und auch von *Pettersson*[4]) betont wurde, mehr als ein »Serum aus Plasma«, denn als reines Plasma aufgefaßt werden muß. Wir haben aus diesem Grunde auch die Verwendung dieser Art von »Serum aus Plasma« für unsere Zwecke unterlassen, da hier ja allenfalls quantitative Differenzen in der baktericiden und Gerinnung erzeugenden Wirkung gegenüber anderen Plasmen und dem auf übliche Art hergestellten Serum zu erwarten waren, wie sie ja auch in den Resultaten *Petterssons* gegenüber jenen der französischen Autoren hervortreten. Während nämlich diese letzteren das »Serum aus Plasma« gegen gewisse Mikroben[5]) minder wirksam als andere Plasmen, eventuell das Normalserum fanden und daraus auf einen geringeren Alexingehalt dieses »Serum aus Plasma«, eventuell auf fehlenden Alexingehalt im Normalplasma schlossen, leitet *Pettersson* aus seinen Versuchen geradezu den Schluß ab, daß im Plasma sowohl als im Serum nur ein Teil der im Normalplasma vorhandenen Alexinwirkung zur Geltung kommt, ein wechselnder Teil derselben aber bei der üblichen Serumdarstellung durch Blutkörperchen und Fibrin zurückgehalten wird. Jedenfalls geht aus diesen differenten Angaben doch wohl das eine hervor, daß die gleiche Methode der Plasmadarstellung

---

[1]) Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie. Bd. VI, S. 469 f.; Bd. XI, S. 329 f. und S. 523 f.

[2]) l. c., pag. 347 s.

[3]) A. a. O., S. 52.

[4]) A. a. O., S. 76 f.

[5]) Von *Gengou* und *Bordet* wurden, wie auch *Pettersson* (a. a. O., S. 69) hervorhebt, vorwiegend der Choleravibrio und Milzbrandbacillus zu den betreffenden Versuchen verwendet, die hierzu wohl als recht ungeeignet bezeichnet werden müssen. Doch hat *Gengou* auch analoge Beobachtungen am Paraffinplasma des Kaninchens gegen Typhus- und Colibacillen mit nur geringer Wirksamkeit desselben mitgeteilt.

in der Hand verschiedener Beobachter zu verschiedenen Resultaten über die baktericide Wirksamkeit der Plasmen führen kann, daß daher wahrscheinlich geringe Differenzen in der Ausführung der Methode an dem Auftreten der verschieden starken Alexinwirkung mitbeteiligt sein dürften. Es erscheinen infolgedessen auch die von *Bordet* und *Gengou* durchgeführten Beobachtungen am Paraffinplasma und Eisplasma der Säugetiere nicht geeignet, die Frage der baktericiden Wirkung im Normalplasma dieser Tiere nach der einen oder anderen Richtung zu entscheiden, zumal ja auch diese Plasmen als fermenthaltig anzusprechen sind, und daher jedenfalls extravasale Veränderungen in denselben eingetreten sein müssen, die *Gengou* übrigens auch ausdrücklich betont hat.

Über die Verwendung des nach *Delezenne* gewonnenen reinen Vogelplasma zu bakteriologischen Untersuchungen konnten wir in der uns zur Verfügung stehenden Literatur keine Angabe finden. Trotz des von *Delezenne* bereits betonten Fermentgehaltes desselben und trotz der Möglichkeit, daß es analog wie das gekühlte Pferdeblutplasma bei der Temperatur des Thermostaten gerinnen dürfte, schien es doch immerhin angezeigt, auch das reine Vogelplasma zu den baktericiden Versuchen heranzuziehen, was im folgenden auch an zwei Enten und drei Gänsen geschah. Das zugehörige Normalserum wurde aus defibriniertem Blute gewonnen, da das Vogelblut beim spontanen Gerinnen, wie auch *Delezenne* hervorhebt, nur schlecht und wenig Serum absetzt.

Das Plasma der Ente (Tabelle XXXIX) war von schöner goldgelber Farbe, dasselbe blieb, steril aufbewahrt, bei Zimmertemperatur vier Tage ganz unverändert, am fünften Tage stellte sich spontan eine leichte flockige Gerinnung ein, die nach wenigen Stunden an Intensität zunahm, aber zu einer vollständigen Gerinnung nicht führte. Im Thermostaten bei 37° trat aber in dem ungeimpften und unverdünnten Plasma nach $^1/_2$—1 Stunde bereits gallertige Gerinnung auf. Schon aus diesem Grunde mußte dieses Entenplasma für bakteriologische Versuche als ungeeignet bezeichnet werden Dazu kam noch, daß sowohl im (mit Typhus) geimpften Plasma als im geimpften aktiven Normalserum schon nach wenigen Minuten eine flockige Fällung sichtbar war, die zwar makroskopisch den Eindruck einer intensiven Agglutination machte, die aber bei der mikroskopischen Untersuchung eine Zusammensetzung aus massenhaften plättchenartigen, kugeligen oder rundlichen, ziemlich stark lichtbrechenden Elementen aufwies, zwischen welchen die Mikroben in größerer oder geringerer Zahl eingeschlossen gefunden wurden. Es handelte sich



also dabei wohl zweifellos um eine Ausfällung einer amorphen Substanz aus dem Plasma und Serum (wahrscheinlich Eiweißfällung) unter dem Einflusse der Mikroben, wodurch eine direkte Analogisierung dieser Erscheinung mit der sogenannten Agglutination bei den Säugern zunächst nicht möglich ist. Selbstverständlich muß diese starke Ausfällung im Entenplasma und Serum auch auf die im Serum konstatierte baktericide Wirkung von Einfluß sein, und es wird sich zunächst nicht beurteilen lassen, ob und wieviel von der durch das Plattenverfahren konstatierten baktericiden Wirkung am Plasma und Serum dieser Ente auf das bloße Abfangen und Einschließen der Mikroben durch den ausgefällten Niederschlag zurückzuführen ist.

Der hohe Fermentgehalt dieses Entenplasma soll im Zusammenhalte mit den anderen diesbezüglichen Erfahrungen am Vogelplasma erörtert werden.

Ein zweiter analoger Versuch an einer anderen Ente mißlang, da das Entenblut während des Zentrifugierens bereits gerann. Solche vereinzelte Mißerfolge werden bei derartigen Versuchen wohl unvermeidlich sein, da am Sammelgefäße oder der Kanüle haftende Staubteile oder sonstige Verunreinigungen, wie auch *Delezenne* hervorhebt, genügen, um in dem unter den gewählten Versuchsbedingungen langsam gerinnenden Vogelblute sofort eine beschleunigte Gerinnung zu veranlassen.

Auch in dem folgenden Falle (Tabelle XL) besitzt das goldgelbe Gänseplasma einen hohen Fermentgehalt und es stellt sich auch hier ebenso wie im Entenplasma des vorausgehenden Versuches eine rasche Entwicklung eines amorphen, aus plättchenartigen Elementen sich zusammensetzenden Niederschlages nach der erfolgten Impfung desselben mit Typhusbacillen ein, der im zugehörigen Gänseserum in ganz analoger Weise auftritt. Impfungen des Plasma und des Serum mit Choleravibrio, mit V. Metschnikoff, mit B. pyocyaneus, mit einem typischen Colistamme ergaben im wesentlichen das gleiche Resultat, nur mit quantitativen Differenzen; auch war bei Impfung mit V. Metschnikoff das Plasma meist schon nach einer Stunde völlig geronnen (37° C.), was bei den Impfungen mit dem gewählten Typhusstamme nur selten und dann erst nach 20—24 Stunden eintrat. Jedenfalls erwies sich also auch dieses Gänseplasma wegen seines hohen Fermentgehaltes und wegen der eben erwähnten Niederschlagsbildungen nach der Impfung zu den vorliegenden bakteriologischen Prüfungen für ungeeignet. Immerhin aber hatte es sich gezeigt, daß auch ein stark fermenthaltiges Vogelplasma (ohne Zusatz) bei der erhöhten Temperatur des Thermostaten flüssig bleiben kann.



Tabelle XXXIX. 23. Juni 1902. Ente. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach $3\frac{1}{2}$ Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment	Anmerkung
Entenplasma ohne Zusatz	4921	fest geronnen				37°	V. 1 : 2. Nach 10 Minuten ma und mi Agglutination unter starker Flockenbildung, nach weiteren 10 Minuten fest geronnen	F. I	Das ungeimpfte Plasma bleibt bei Zimmertemperatur 6 Tage ganz unverändert. Bei 37° gerinnt es nach 1 Stunde zu einer festen Gallert
Normalserum	6400	256	0	0	0	37°	V. 1 : 2. Nach 10 Minuten ma und mi Agglutination unter starker Flockenbildung, nach 20 Stunden teilweise Sedimentierung	F. I	Das ungeimpfte Serum bleibt bei 37° völlig unverändert
Inaktives Serum (1 Stunde 60°)	5711	7917	∞	∞	∞	37°	V. 1 : 2. Sehr üppiges Wachstum ohne Agglutination	—	—

Tabelle XL. 16. Juli 1902. Große Gans wird mit paraffinierter Kanüle entblutet; Serum aus defibriniertem Blute, leicht hämoglobinhaltig. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach $6\frac{1}{2}$ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment	Anmerkung
Gänseplasma ohne Zusatz	4416	160 Flockenbildung	1	Flockenbildung		37°	V. keine. Schon nach 10 Minuten starke Flockenbildung, nach 20 Stunden ist ein massiger Niederschlag vorhanden	F. III	Das ungeimpfte Plasma bleibt bei 37° auch nach 24 Stunden völlig klar und flüssig

Fortsetzung der Tabelle XL.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach $6\frac{1}{2}$ Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment	Anmerkung
Normalserum	2197	26	Flockenbildung			37°	V. 0. Nach 30 Minuten starke Flockenbildung, nach 20 Stunden massiger Niederschlag	F. II	Das ungeimpfte Serum bleibt bei 37° auch nach 24 Stunden völlig klar und flüssig
Inaktives Serum (½ Stunde auf 60°)	2171	1920	5760	14400	∞	37°	V. 0. Keine Flockenbildung, intensives Wachstum	F. VI	Nach *Floresco* flockige Gerinnung nach 15 Stunden

Tabelle XLI. 11. Oktober 1902. Große Gans, wie im vorigen Versuche. — Typhus S.

Art des Plasma oder Serum	Sofort nach der Impfung	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 24 Stunden	Temperatur	Agglutination bei Verdünnung	Fibrinferment	Anmerkung
Gansplasma ohne Zusatz	2887	115	2	0	0	37°	V. 0. Nach 15 Minuten typische ma und mi Agglutination, nach 20 Stunden Klärung und Sedimentierung	F. V Nach *Floresco* feste Gerinnung innerhalb 3 Stunden (37°)	Das ungeimpfte Plasma ist nach 24 Stunden bei 37° völlig klar und flüssig
Normalserum	3840	345	2	0	0	37°	V. 0. Wie vorausgehend	F. I. Nach *Floresco* feste Gerinnung innerhalb 1 Stunde	—
Inaktives Serum (1 Stunde 60°)	3987	5120	12714	∞	∞	37°	V. 0. Üppiges Wachstum ohne Agglutination	—	—

Die beiden folgenden Versuche an zwei weiteren Gänsen fielen ganz gleichmäßig aus und es ist daher hier nur der eine von ihnen angeführt worden (Tabelle XLI).

In diesen beiden Versuchen war das Plasma weingelb [1]) und die in den beiden früheren Versuchen erwähnten Niederschlagsbildungen waren in diesen beiden Beobachtungen bei der Verwendung verschiedener Mikroben nicht zu konstatieren. Wir werden auf diese Niederschlagsbildungen, die in einzelnen Vogelplasmen nach der Impfung mit Bakterien auftreten können, bei einer anderen Gelegenheit zurückkommen [2]), vorläufig sei nur darauf hingewiesen, daß es sich dabei nicht um eine konstante Erscheinung handelt, und daß das typische Phänomen der Agglutination auch im Vogelplasma unter dem gleichen morphologischen Bilde wie im Säugetierblute auftreten kann.

Der Fibrinfermentgehalt des Gänseplasma war in dem letzten Versuche geringgradiger (auf Grund der *Schmidt*schen Probe) als in den vorausgehenden, ohne daß eine besondere Ursache dieser Differenz angeführt werden könnte. Aber auch in diesem letzten Falle liefert die Fermentprobe von *A. Schmidt* und auch jene von *Floresco* den Nachweis dafür, daß ein nicht unbeträchtlicher Fermentgehalt in diesem Gänseplasma vorhanden war. Da nun also das ohne jeglichen Zusatz gewonnene Vogelplasma sich in Übereinstimmung mit den Angaben von *Delezenne* als von Anfang an fermenthaltig und manchmal sogar stark fermenthaltig erwies, so konnte auch dieses Plasma nach der früher entwickelten Anschauung nicht als ein Normalplasma angesprochen, die baktericide Wirkung dieses Vogelplasma mithin nicht als der Ausdruck einer bereits dem Normalplasma zukommenden Eigenschaft gedeutet werden.

Ganz das Gleiche gilt auch bezüglich der Agglutination im Vogelplasma, wobei allerdings jene besondere Form der Niederschlagsbildung in einzelnen geimpften Vogelplasmen hier zunächst unberücksichtigt bleibt.

Was nun die Ursache des hohen Fermentgehaltes im Vogelplasma ohne Zusatz anbelangt, so wird man dieselbe dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse entsprechend doch nur in extravasalen Veränderungen suchen können, welche das gelassene Vogelblut erleidet, Veränderungen, welche einerseits mit Fermentbildung einhergehen, anderseits auf die baktericide Wirkung des Blutes von Einfluß sein können. Wenn nun ein derartiges fermenthaltiges Plasma

[1]) Im Kühlen steril aufbewahrt, war dieses Plasma noch nach sechs Tagen völlig flüssig und unverändert.

[2]) Zentralblatt für Bakteriologie etc. Orig. 1903, Bd. XXXIV, S. 156 ff.



doch bis zu einem gewissen Grade ungerinnbar ist, so wird das wohl entweder auf die Gegenwart gerinnungshemmender Faktoren zurückgeführt werden können, über deren Wirkungsweise und Beschaffenheit allerdings eine nähere Untersuchung nicht vorliegt, oder aber auf die Gegenwart eines an und für sich unwirksamen Profermentes, eventuell auf beide Momente gleichzeitig. Da aber in diesem Vogelplasma unter bestimmten Verhältnissen (erhöhte Temperatur, Verdünnung des Plasma bei Zimmer- und Bruttemperatur, Neutralisation des Plasma bei erhöhter Umgebungstemperatur) doch Gerinnung eintritt, so haben wir es auch beim Vogelplasma ohne Zusatz, analog wie beim gekühlten Pferdeblutplasma, nur mit einer relativen Ungerinnbarkeit zu tun. Der vielleicht nicht zu ferne liegende Gedanke, daß der hohe Fermentgehalt des Vogelplasma ohne Zusatz möglicherweise auf einen analogen Fermentgehalt im Normalblute und Normalplasma hinweist, müßte gegenüber der von *A. Schmidt*[1]) und seinen Schülern zu wiederholten Malen erwiesenen und auch von anderer Seite bestätigten Beobachtung, daß das frisch unter Alkohol aufgefangene Normalblut sich als vollständig oder doch als nahezu vollständig fermentfrei erweist, entschieden von der Hand gewiesen werden.

Die Beobachtungen am Vogelplasma ohne Zusatz haben mithin folgendes ergeben:

1. Es gelingt in einzelnen Fällen, ein Vogelplasma ohne Zusatz darzustellen, das auch bei Einwirkung erhöhter Temperatur länger als 24 Stunden ungeronnen bleibt.

2. Auch in einem solchen Plasma wurde baktericide Wirkung und Agglutination (gegen Typhusbacillen und andere Mikroben) nachgewiesen.

3. Gleichzeitig wurde in diesem Vogelplasma stets ein verhältnismäßig hoher Fermentgehalt konstatiert.

4. Die Anwesenheit der baktericiden Wirkung und Agglutination im Vogelplasma ohne Zusatz ist kein Beweis für die Anwesenheit dieser beiden Wirkungen im zugehörigen Normalblute und Normalplasma.

C. Zusammenfassung.[2])

Überblickt man zum Schlusse das Resultat dieser langwierigen Untersuchungen, so wird man dasselbe doch wohl nur als ein vor-

[1]) Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen etc. Dorpat 1876, S. 21 f.: Zur Blutlehre. Leipzig 1892, S. 21 f.; ferner *A. Jakowicki*, Zur physiologischen Wirkung der Bluttransfusion. Dissertation, Dorpat 1875.

[2]) Von der Anwendung von Pepton- und Histonplasma zu den vorliegenden Untersuchungen wurde Abstand genommen, da ihre baktericide Wirkung, aber auch ihr Fermentgehalt bereits von anderen Autoren festgestellt wurde.



wiegend negatives bezeichnen müssen, wenn auch beim Studium der einzelnen Plasmen manche positive und nicht unwichtige Beobachtung gemacht werden konnte. Kein einziges der untersuchten Plasmen hat sich als fermentfrei erwiesen, und deshalb erscheint es auch nicht statthaft, die Wirkungen der künstlichen Plasmen so ohne weiteres als den Ausdruck von bereits im Normalblute und Normalplasma vorhandenen Wirkungen anzusprechen. Die alte Frage nach der Präexistenz der baktericiden Wirkung im circulierenden Normalblute und Normalplasma bleibt auch weiterhin ungelöst, aber das eine ist vielleicht erreicht, daß die hier eingeschlagene Methode als ungeeignet zur Lösung der Frage erkannt ist, und daß man sich, wie das ja auch mehrfach schon geschehen ist, nach anderen Methoden wird umsehen müssen, um der angestrebten Lösung näher zu kommen. Denn selbst für den Fall, als es gelänge, ein künstliches fermentfreies und gleichzeitig baktericides (und agglutinierendes) Plasma darzustellen, so wäre immer noch die Annahme möglich, daß in einem solchen Plasma extravasal zwar jene Veränderungen unterdrückt wurden, welche zur Fermententwicklung führen, nicht aber jene, welche die baktericide und agglutinierende Wirkung desselben beeinflussen. Ist also auch das Resultat der vorliegenden Untersuchung ein vorwiegend negatives, so dürfte es doch in methodischer Beziehung nicht ganz belanglos sein.

Zusatz bei der Korrektur. In aller Kürze sei hier noch auf zwei jüngst erschienene Arbeiten von *Falloise*[1]) und von *Lambotte*[2]) hingewiesen, die in methodischer Beziehung von Interesse sind, weil der Nachweis geführt wird, daß in analoger Weise wie beim Vogelblute auch am Säugetier ein Plasma ohne Zusatz gewonnen werden kann, in welchem (bei Pferden und Hunden) hämolytische und baktericide Wirkung nachgewiesen wurde, woraus auf die Präexistenz der betreffenden Komplemente im Normalplasma geschlossen wird. Indessen kann doch auch auf Grund dieser Versuche die Frage nicht als entschieden angesehen werden. Ganz abgesehen davon, daß das gewonnene Plasma nach *Lambotte* bei 37° spontan gerinnt, mithin wohl jedenfalls als fermenthaltig wird bezeichnet werden müssen, weist doch auch die Methode der Plasmendarstellung (zwei- bis dreistündiger Aufenthalt der doppelt unterbundenen blutgefüllten Gefäße im Eiskasten) mit größter Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß Absterbeprozesse, die nicht gerade mit Zerstörung und Auflösung der betreffenden Zellen einhergehen müssen, auch hier vorhanden sein dürften, welche intravital gewiß nicht in Betracht kommen und welche es nicht gestatten, die auch an diesem Plasma bezüglich Fermentgehalt und Komplementwirkung gemachten Beobachtungen ohne weiteres auf das Normalplasma zu übertragen.

[1]) Bull. de l'Acad. des Sciences belgiques. 1903.

[2]) Zentralblatt für Bakteriologie etc. Orig. 1903, Bd. XXXIV, S. 453 f.



(Aus der II. medizinischen Abteilung des k. k. Kaiser Franz Joseph-Spitales in Wien [Vorstand: Prof. Dr. Hermann Schlesinger].)

Über den Einfluß akuter Infektionskrankheiten auf die Leukämie.

Von

Dr. Wilhelm Neutra.

Es sei mir gestattet, in der folgenden Abhandlung die Fragen, welche sich auf den Einfluß von Infektionskrankheiten auf die Leukämie beziehen, respektive die Veränderungen im leukämischen Krankheitsbilde durch Leukocytose erzeugende, therapeutische Maßnahmen zu erörtern und hierzu einen in verschiedenen Punkten vielleicht nicht unwesentlichen Beitrag zu liefern.

Ich erlaube mir, zunächst die Krankengeschichten zweier Fälle mitzuteilen, deren einen ich auf der Abteilung des Herrn Professor *H. Schlesinger* genau zu beobachten Gelegenheit hatte. Den zweiten Fall verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. *Lorenz* und des Herrn Assistenten Dr. *Löbl*, welche mir die Krankengeschichte und die seinerzeit angefertigten Präparate bereitwilligst zur Verfügung stellten. Ich erfülle an dieser Stelle die angenehme Pflicht, den genannten Herren meinen besten Dank auszusprechen.

I. Patientin. A. R., 49jährige Ziegelarbeiterin, am 5. Juli 1902 auf der Abteilung Prof. *Schlesinger* aufgenommen.

Anamnestisch ist zu erheben, daß Patientin im 15. Lebensjahre Erysipel durchgemacht hat, später stets gesund gewesen ist. Patientin konnte ihre schwere Arbeit bis zum Mai d. J. verrichten. Ein Trauma ist der jetzigen Erkrankung nicht vorausgegangen. Patientin wurde im 13. Lebensjahre menstruiert; Menses stets regelmäßig. Letzte Menstruation im Dezember v. J. Zehn Partus; sämtliche mit ärztlicher Hilfe (acht Zangengeburten). Puerperium stets normal. Letzter Partus vor zwölf Jahren. Alle Kinder starben in den ersten Lebensjahren.

Mitte Mai d. J. plötzlich Auftreten von Gliederschmerzen. Es soll damals zunächst ein Ausschlag von blutroter Farbe aufgetreten sein, welcher nach einigen Tagen spurlos verschwand. Gleichzeitig trat Atemnot auf, Schwäche und Schmerzen in den Beinen. Schwellung derselben.



Später kamen Magenbeschwerden hinzu, Schmerzen in der Magengegend. häufiges Erbrechen, welches jedoch bald wieder aufhörte. Patientin magerte rasch ab und ist seit dieser Zeit außerordentlich blaß. Wegen der rasch sich entwickelnden allgemeinen Schwäche und Mattigkeit konnte Patientin seit Ende Mai ihrer Arbeit nicht mehr nachgehen, fühlt sich aber in letzter Zeit wohler als anfangs. Potus wird negiert, für Lues fehlen Anhaltspunkte.

Status praesens: Sehr blasse Frau, mittelgroß, grazil. Vorderarme, Tibien, Sternum stark druckempfindlich. Dagegen die Rippen nur wenig druckempfindlich. Rachen blaß, Zahnfleisch normal, Tonsillen nicht vergrößert. Lymphdrüsen am Halse, in axilla und in inguine nicht geschwellt.

Arteria rad. weich, gut gefüllt, Spannung etwas unter der Norm, Puls regelmäßig, Frequenz 108. Atmung kostoabdominal, etwas angestrengt, Frequenz 36 in der Minute. Temperatur bis 38·1. Halsvenen stark gefüllt, undulieren.

Thorax gut gewölbt, in den unteren Partien nicht ausgeweitet. Vorne über den Lungen normaler Schall. Unterer Lungenrand rechts am oberen Rande der sechsten Rippe gut verschieblich. Hinten an den Spitzen voller heller Schall, ebenso nach abwärts. Unterer Lungenrand drei Querfinger unter dem Angulus scapulae, beiderseits gut respiratorisch verschieblich. Überall normales vesikuläres Atmen, kein Rasseln.

Herzdämpfung reicht nach rechts bis zum rechten Sternalrande, Spitzenstoß etwas außerhalb der Mammillarlinie im fünften Interkostalraum. An der Spitze ein systolisches Geräusch. Der zweite Ton an der Basis etwas lauter. Keine Hebung des unteren Sternalendes.

Konfiguration des Abdomens etwas unregelmäßig. Vorwölbung in der Gegend des linken Rippenbogens.

Leberdämpfung etwas vergrößert, in der Mammillarlinie bis vier Querfinger unter den Rippenbogen reichend. Leber hart und derb. Der Leberrand auf Druck ein wenig empfindlich; Unebenheiten am Rande nicht tastbar.

Milz stark geschwellt, überragt den Rippenbogen um drei Querfinger; am Rande Inzisuren zu fühlen.

Tumoren im Abdomen nicht zu fühlen. Stuhl zumeist retardiert. Im Harn Spuren von Albumen, kein Zucker, kein Blut, mäßig reichlich Sedimentum lateritium, kein Indikan, kein Azeton, Diazoreaktion negativ.

Augenbefund (Dr. *Hitschmann*): An beiden Augen um die Papille herum radiäre und streifige Hämorrhagien, außerdem einige rundliche Hämorrhagien. Am rechten Auge kleine, unregelmäßig begrenzte, zum Teil in der Nachbarschaft von Venen gelegene weißliche Exsudate. Papillen gut begrenzt.

Ein natives Blutpräparat zeigt hochgradige Leukocytose. Die zwei Tage später vorgenommene Blutzählung ergibt:

1,500.000 rote Blutkörperchen,
121.400 weiße »
Verhältnis 1 : 12.
Hämoglobingehalt *(Fleischl)*: 30%.



Von den weißen Blutkörperchen sind:

94·5% kleine Lymphocyten,
4 % große »
1·5% polynukleare neutrophile Leukocyten.

Eine eosinophile polynukleare unter zirka 1000 weißen Blutzellen.

In Trockenpräparaten (Färbungen mit *Ehrlichs* Triazid, Eosin-Hämatoxylin, Eosin-Methylenblau, Pyronin-Methylgrün, Thionin, nach *Ziemann-Romanowski*) keine Myelocyten *(Ehrlich)*, keine kernhaltigen roten, keine Mastzellen, spärlich freie Kerne, keine Polychromatophilie.

15. Juli. Milz auffallend kleiner geworden, nur zwei Querfinger unter den Rippenbogen reichend. In der linken Supraklavikulargrube eine harte vergrößerte Drüse.

17. Juli. Intermittierendes Fieber ohne Schüttelfrost und ohne Schweiße. Auffällige Euphorie.

Kehlkopfuntersuchung (Dr. *Weleminsky*) ergibt normale Verhältnisse, keine Infiltrate.

21. Juli. Ödeme an den unteren Extremitäten. Stenosenhusten. Herztöne dumpfer.

Inf. fol. digital. 0·5 : 150·0.

22. Juli. Temperatur abends 37·6°. Am Thorax links hinten unten Dämpfung. Daselbst abgeschwächtes Atmen. Stimmfremitus abgeschwächt. Atmungsgeräusch normal. Genauere Harnuntersuchung ergibt nebst dem früher angegebenen Befunde keine Peptonurie, keine Albumosen.

25. Juli. Temperatur bis 38·6°. Stenosenatmen deutlicher als früher. Keine Dämpfung über dem Mediastinum. Ödeme haben zugenommen, reichen bis auf den Rücken.

Im nativen Blutpräparate zeigt sich normale Färbung der einzelnen Erythrocyten, nur geringe Größenunterschiede derselben, keine Poikilocytose. Geldrollenbildung normal, Maulbeerformen u. a. eine halbe Stunde nach der Blutentnahme noch nicht aufgetreten. Keine auffällige Vermehrung der Blutplättchen.

Blutzählung ergibt:

766.000 rote Blutkörperchen,
160.000 weiße »
Verhältnis 1 : 5.

Von den weißen Blutzellen sind:

91% kleine Lymphocyten,
3% große Lymphocyten,
5% polynukleare neutrophile Leukocyten,
1% einkernige Leukocyten *(Ehrlich)* und Übergangszellen.

In Trockenpräparaten fanden sich außerdem sehr spärliche neutrophile Myelocyten (zwei Exemplare in einem ganzen Präparate), freie Kerne und spärliche Erythroblasten (zirka zehn im Präparate). Keine Polychromatophilie der Erythrocyten bis auf einige wenige Exemplare, in welchen meist auch mehr weniger zahlreich basophile Granula eingelagert sind (körnige Degeneration nach *Grawitz*, Regenerationserscheinung nach *Schmidt*), einzelne Makrocyten.



27. Juli. Status idem. In den Blutpräparaten annähernd der gleiche Befund. In einem Präparat nach *Ziemann-Romanowski* Körnung einzelner roter Blutkörperchen, und zwar wenige, aber etwas gröbere Körner in anscheinend nicht polychromatophilen, etwas größeren Erythrocyten (Kernzerfall?). Keine Mastzellen.

31. Juli. Larynxbefund (Dr. *Menzel*): Unterhalb beider Stimmbänder, deren hinterer Hälfte entsprechend, liegen symmetrisch angeordnet zwei grauweiße, plattenförmige Wülste mit glatter, gegen das Larynxlumen zu konvexer Oberfläche, welche, nach rückwärts zu konvergierend, in einem nach vorne offenen spitzen Winkel in der Mittellinie der Hinterwand zusammenstoßen. Sie engen den hinteren Anteil des Larynxlumens von beiden Seiten her mäßig ein. Die Stimmbänder sowie auch alle übrigen Larynxteile, abgesehen von der exzessiven Blässe, bieten normalen Befund und normale Funktion. Zunge und weicher Gaumen auffallend trocken (der Spiegel bleibt bei der Untersuchung an der Uvula haften).

Die Blutpräparate bieten gegenüber den früheren Untersuchungen insoferne einen auffälligen Befund dar, als die weißen Blutkörperchen in ihrer Gesamtzahl bedeutend vermindert erscheinen. (Eine genaue Zählung wurde leider an diesem Tage nicht vorgenommen.) Polynukleare Elemente scheinen etwas reichlicher zu sein; in einzelnen sind die neutrophilen Granula nur sehr spärlich.

Die Differentialzählung an Trockenpräparaten ergibt:

89·4% Lymphocyten, davon zirka
2·0% große, die übrigen kleine Lymphocyten,
9·6% polynukleare neutrophile Leukocyten,
1·0% einkernige, ungranulierte, etwas größere Zellen mit ziemlich breitem Protoplasma, teilweise mit bohnenförmigem Kerne.

Lungenbefund im gleichen.

1. August. Probepunktion. Entleerung einer serösen, gelblich gefärbten, etwas trüben Flüssigkeit. In dieser lassen sich Tuberkelbazillen nicht nachweisen. Kulturell keine Influenzabazillen, dagegen Streptokokken und Staphylokokken. Von den sonstigen Eigentümlichkeiten des Exsudates wird weiter unten die Rede sein.

2. August. Abendtemperatur 39·8°. Subjektiv stets vollkommenes Wohlbefinden. Spezifisches Gewicht des Blutes (nach *Hammerschlag* bestimmt) 1032. Im Urin Spuren von Nukleoalbumen, kein Serumalbumen, kein Zucker.

3. August. Heute früh 6 Uhr Schüttelfrost, Temperaturanstieg bis 39·9°. Dämpfung links hinten unten vier Querfinger hoch. Vorne Lungenbefund unverändert, ebenso Herz- und Milzbefund. Bei Lagewechsel kein Schallwechsel des Abdomens. Ödeme, Dyspnoe wie früher. Nirgends Drüsenschwellungen palpabel, mit Ausnahme der früher bereits erwähnten Drüse über der linken Klavikula. Diese ist übrigens von gleicher Größe und Konsistenz wie früher.

Larynxuntersuchung (Dr. *Menzel*): Die subglottischen Infiltrate sowie der übrige Larynxbefund völlig unverändert.

Otologischer Befund (Dr. *Menzel*): Links oben Gehörgang ziemlich eng durch Verkleinerung des vertikalen Durchmessers (pathologisch?), Trommelfell etwas getrübt, stark retrahiert. Hörweite für Kon-



versationssprache 7 *m*, für Flüstersprache 5 *m*. Rechts oben beträchtliche grauweiße Trübung des Trommelfelles, Hörweite wie links. Links oben *Rinne* positiv, Kopfknochenleitung verkürzt, rechts oben *Rinne* positiv, Kopfknochenleitung beträchtlich verkürzt. *Weber* im Kopf.

Diagnose: Beiderseitige Affektion des schallperzipierenden Apparates.

Untersuchung der Nase ergibt blasse Schleimhaut, sonst normale Verhältnisse. Am Rachendache adenoider Polster vorhanden.

Befund an Bluttrockenpräparaten unverändert, vereinzelte Megaloblasten.

4. August. Vormittag Schüttelfrost. Temperaturanstieg bis 40·3°. Die Symptome des pleuritischen Exsudates unverändert.

Blutzählung ergibt:

843.000 rote Blutkörperchen,
18.730 weiße »
Verhältnis 1 : 45.
Hämoglobingehalt *(Gowers-Sahli)* 25%.

Von den weißen Blutzellen sind:

90% Lymphocyten (zumeist kleine),
8% polynukleare neutrophile Leukocyten,
2% Übergangszellen, einkernige Leukocyten *(Ehrlich)* und etwas blässer gefärbte einkernige Elemente mit breiterem ungranulierten Protoplasma. Außerdem ganz vereinzelt ein eosinophiler Leukocyt (auf zirka 600 weiße Blutzellen). Keine Myelocyten *(Ehrlich)*, keine Mastzellen. Vereinzelte kernhaltige rote, mehrere Megaloblasten, basophile Granulationen einzelner roter Blutkörperchen.

5. August. Patientin ist wieder fieberfrei. Seit gestern häufig Singultus, heftige Dyspnoe.

8. August. Patientin ist andauernd fieberfrei. Milztumor kleiner, überschreitet den Rippenbogen um einen Querfinger. Keine neue Drüsenschwellung. Die Drüse oberhalb der linken Klavikula von gleicher Beschaffenheit und Größe wie früher. Subjektiv auffallendes Wohlbefinden, guter Appetit. Perkussions- und Auskultationsbefund am Thorax im gleichen.

Zweite Pleurapunktion: Im durch Zentrifugieren gewonnenen Sedimente des Exsudates zahlreiche einzelne Zellen von mehr- bis zehnfacher Größe roter Blutkörperchen, zum Teil mit scharf konturiertem, relativ kleinen Kerne, zum Teil verfettet. Manche dieser Elemente sind kugelig, die meisten polyedrisch (Endothelien?). Außerdem vereinzelte rote, ziemlich reichlich weiße Blutkörperchen. Weder an gefärbten Präparaten noch kulturell konnten Mikroorganismen nachgewiesen werden.

Von dem Sedimente des Exsudates wurden Trockenpräparate gemacht, welche in gleicher Weise wie Blut gefärbt wurden (*Ehrlichs* Triazid, *Pappenheims* Pyronin-Methylgrünmischung, Eosin-Hämatoxylin), um die Art der weißen Blutzellen genau bestimmen zu können. Es fanden sich keine polynuklearen Elemente, sondern ausschließlich kleine Lymphocyten.

Die Blutzählung an diesem Tage ergab:

950.000 rote Blutkörperchen,
8.800 weiße »
Verhältnis 1 : 107.



Von den weißen Blutzellen waren:

83·5% Lymphocyten, zumeist kleine, doch scheinen die großen etwas zahlreicher zu sein als in früheren Präparaten,

13·5% polynukleare neutrophile Leukocyten,

3·0% Übergangszellen usw.

Außerdem fanden sich in den Trockenpräparaten einige kernhaltige rote Blutkörperchen, ein eosinophiler Myelocyt *(Ehrlich)*, basophile Granulation einzelner roter Blutkörperchen, welche stets auch polychromatophil sind.

11. August. Patientin ist andauernd fieberfrei. Links hinten unten etwas Bronchialatmen, kein pleurales Reiben. Dämpfung unverändert.

Therapie: Natr. arsenic. subkutan.

Behufs genauer Untersuchung wird der Urin dem pathologisch-chemischen Institut der k. k. Krankenanstalt »Rudolfstiftung« überwiesen. Aus dem Befund ist hervorzuheben: 24stündige Menge 860 *cm*³. Im Sediment massenhaft große Harnsäurekristalle neben Leukocyten, Plattenepithelien und Schleim. Albumen in Spuren, sonst keine abnormen Bestandteile. Gesamtstickstoff 7·53 *g* (normal 13 *g*), Harnstoff 9·3 *g* (normal 25 *g*), Harnsäure 0·59 *g* (0·55), Chloride 3·01 *g* (12).

13. August. Milz wieder stärker angeschwollen, reicht bis handbreit unter dem Rippenbogen. Patientin ist fieberfrei. Subjektives Wohlbefinden.

Die Blutzählung ergibt:

1,812.500 rote Blutkörperchen,
30.700 weiße »
Verhältnis 1 : 59.

Von den weißen Blutzellen sind:

90% Lymphocyten (kleine und große in ziemlich gleicher Anzahl),

10% polynukleare neutrophile Leukocyten.

Außerdem finden sich vereinzelte neutrophile Myelocyten *(Ehrlich)*, ein eosinophiler polynuklearer Leukocyt (auf 600 weiße Blutzellen), Erythroblasten. Von den letzteren ein Exemplar, welches neben dem maulbeerartig gebuchteten, sichtlich in Zerfall begriffenen Kern ziemlich reichlich basophile Granulationen des Protoplasmas aufweist (Triazidpräparat).

15. August. Nach neuntägiger Intermission wieder Fieber bis 38·0°. Zunehmende Dyspnoe. Vorne über den Lungen rauhes, vesikuläres Atmen, kein Rasseln. Links hinten reicht die Dämpfung bis zwei Querfinger oberhalb des Angulus scapulae. Daselbst Bronchialatmen bis zur Spina scapulae, kein Rasselgeräusch. Blutdruck (*Gärtners* Tonometer) 100.

17. August. Leichte Temperatursteigerung. Dämpfung links hinten unverändert. Kompressionsatmen. Ein natives Blutpräparat lehrt, daß die Leukocytenzahl rasch in Zunahme begriffen ist.

19. August. Die Blutzählung ergibt:

1,567.000 rote Blutkörperchen,
239.700 weiße »
Verhältnis 1 : 6·5.

Von den weißen Blutzellen sind:

98% Lymphocyten (darunter reichlich große Formen),

2% polynukleare neutrophile Leukocyten.



21. August. Die laryngoskopische Untersuchung (Dr. *Menzel*) ergibt eine Größenzunahme der subglottischen adenoiden Wülste.

25. August. Starke Dyspnoe mit Stenosengeräusch, namentlich im Momente der Exspiration.

Eine Blutzählung ergibt:

1,333.000 rote Blutkörperchen,
294.400 weiße »
Verhältnis 1 : 4·5.

29. August. Patientin ist fieberfrei. Status idem. Zunehmender Verfall.

Die Blutzählung ergibt:

1,377.000 rote Blutkörperchen,
212.800 weiße »
Verhältnis 1 : 6·5.

Von den weißen Zellen sind:

98·5% Lymphocyten (zumeist kleine),
1·5% polynukleare neutrophile Leukocyten.

Außerdem finden sich mehrere sehr große neutrophile Myelocyten *(Ehrlich)*, vereinzelt kernhaltige rote und Megalocyten.

4. September. Neuerlicher Temperaturanstieg bis 39·3°. Patientin ist stark verfallen. Heftige Dyspnoe.

Die Blutzählung ergibt:

943.000 rote Blutkörperchen,
121.900 weiße »
Verhältnis 1 : 7·5.

Von den weißen Blutzellen sind:

98·7% Lymphocyten (fast ausschließlich kleine),
1·3% polynukleäre neutrophile Leukocyten.

Außerdem vereinzelte neutrophile Myelocyten, ein eosinophiler polynuklearer Leukocyt (in einem ganzen Präparat), kernhaltige rote.

7. September. Patientin ist somnolent. Atmung röchelnd, Puls klein, frequent. Exitus letalis.

Obduktionsbefund (Prosekturadjunkt Dr. *Süß*): Mittelgroße, grazil gebaute weibliche Leiche. Schwach entwickelte Muskulatur und geringer Panniculus adiposus. Die allgemeinen Decken blaß, von schmutzigem Kolorit. An der Rückseite spärliche, lichtviolette Totenflecke.

Die Schleimhaut des Larynx und Pharynx blaß. Die Backen- und Mahlzähne fehlen gänzlich. Unter dem linken Kieferwinkel eine über haselnußgroße, markig infiltrierte, weiche Drüse. Die Papillen am Zungengrunde stark geschwellt. Die Tonsillen auf zirka das Doppelte des Normalen vergrößert, an ihrer Oberfläche geschwürig zerfallen; aus den Krypten läßt sich dicker Eiter auspressen.

Die Thyreoidea groß, ihr Parenchym körnig.

Das Lumen der Trachea entsprechend dem unteren Rande des Ringknorpels durch zwei symmetrisch gelegene, besonders an der Rückseite der Trachea deutlich ausgeprägte, seitliche Vorwölbungen ihrer Wandung in zirka $1/2$ *cm* langer Strecke verengt. Die Schleimhaut durchwegs intakt, blaß. Die Oberfläche der Infiltrate glatt.



Keine Thymusreste. Beide Lungen frei. Die Pleuren glatt. In beiden Thoraxhälften je zirka $^1/_2\,l$ klarer seröser Flüssigkeit. Die Lungen parenchymarm, der linke Unterlappen atelektatisch. Im linken Oberlappen und rechten Unterlappen je ein zirka walnußgroßer bronchopneumonischer Herd.

Im Herzbeutel zirka $^1/_4\,l$ seröse Flüssigkeit. Das Perikard glatt. Das Herz mäßig kontrahiert, von normaler Größe. Der Herzmuskel gelbbraun, stellenweise getigert, leicht zerreißlich. Die Klappen zart und schlußfähig. In den Herzhöhlen spärlich speckige Gerinnsel.

Die Intima der Aorta atheromatös verdickt.

Im hinteren Mediastinum zieht längs der Rückseite der Aorta eine zirka 1 *cm* dicke Schwiele, die sich längs der großen Gefäße im Retroperitonealraume bis zur Teilungsstelle der Aorta erstreckt und in welche die mäßig vergrößerten, markig infiltrierten Lymphdrüsen eingelagert sind. An der Radix mesenterii zwei zirka walnußgroße, weiche, gelblichweiße, gegeneinander und gegen das umgebende Schwielengewebe nur unscharf begrenzte Drüsen. Die Schwiele ist hier am mächtigsten entwickelt, zirka zwei Finger dick und umkleidet die großen Gefäße, ohne jedoch die Kava zu komprimieren.

Im Abdomen zirka 1 *l* klare seröse Flüssigkeit. Das Peritoneum glatt.

Die Leber groß, schlaff, braungelb, die azinöse Zeichnung nur undeutlich. Ihre Kapsel am Übergang des rechten in den linken Lappen bis $^1/_2$ *cm* schwielig verdickt.

Die Milz zirka auf das Doppelte vergrößert, mäßig derb, hellrot. In ihrem mittleren Drittel ein dunkelroter Infarkt mit zirka 4 *cm* breiter, mäßig erhabener Basis.

Beide Nieren groß, weich; die Kapsel leicht abziehbar, glatt. Die linke Niere im Durchschnitte gleichmäßig gelblichweiß; die Grenzen zwischen Rinde und Marksubstanz verwischt; die Pyramidenzeichnung undeutlich. Der obere Pol der rechten Niere von gleicher Beschaffenheit; im übrigen Parenchym der rechten Niere zahlreiche hirsekorn- bis linsengroße, stellenweise konfluierende, unscharf begrenzte, graugelbe, nicht prominierende Knötchen. In den letzteren Partien die Rinde von zirka normaler Breite, die Rindenzeichnung deutlich. Die Schleimhaut des Nierenbeckens glatt, keine Blutungen auf derselben.

Das Pankreas parenchymreich, ziemlich derb, blaß.

Die Gallenblasenwand verdickt, geringe Mengen dickflüssiger Galle enthaltend.

Der Magen-Darmkanal gefüllt mit teils flüssigem, teils breiigem, gallig gefärbten Inhalte. An der Darmschleimhaut und am Genitale makroskopisch keine pathologischen Veränderungen.

Das Schädeldach normal figuriert. Die Dura glatt, die Meningen zart, blutreich, an denselben vereinzelte, bis linsengroße Hämorrhagien.

Im ganzen rechten Femur rotes, himbeergeleeartiges Mark.

Stückchen von Lymphdrüsen, Niere, Milz, Leber wurden histologisch untersucht und Vermehrung respektive Einlagerung von adenoidem Gewebe konstatiert.

Anatomische Diagnose: Leucaemia lymphatica. Hyperplasia glandularum retroperiton. et colli. Infiltratio leucaemica



renum et lienis. Degeneratio adiposa cordis. Pneumonia lobularis lobi sup. pulmonis dextr. et infiltratio pulm. sin. Atelectasis lobi inf. pulmon. sin. Infarctus lienis. Mediastinitis posterior obsoleta progressa in text. cellulos. retroperitoneal. Stenosis levioris gradus tracheae. Hydrothorax, Ascites.

Vom Knochenmarke wurden Ausstrichpräparate angefertigt und nach Fixierung in Äther-Alkohol nach Art von Blutpräparaten gefärbt.

Es konnte konstatiert werden, daß das Knochenmark fast ausschließlich aus kleinen Lymphocyten bestand; größere Formen von Lymphocyten waren in geringerer Zahl vorhanden, ganz vereinzelt polynukleare Elemente. Außerdem in mäßiger Anzahl große Zellen mit einem runden, blaß gefärbten Kerne und breitem, ungekörnten Protoplasma (*Grawitz*sche Stammzellen), Normoblasten und Megaloblasten in mäßig reichlicher Menge, vereinzelte Kernteilungsfiguren, ein eosinophiler Myelocyt, keine Mastzelle.

Endlich sei noch erwähnt, daß Herr Dr. *Menzel* bei Untersuchung der Nebenhöhlen der Nase folgenden Befund erheben konnte: Die Schleimhaut der Nebenhöhlen stark verdickt, mit höckerigen Erhebungen besetzt. An der Schleimhaut der Keilbeinhöhle ausgedehnte Hämorrhagien, welche ihrem Aussehen nach einer frischen Blutung entsprechen. (Betreffs der histologischen Befunde im Bereiche der Nase und ihrer Nebenhöhlen sei auf die ausführliche, demnächst in der »Zeitschrift für klinische Medizin« erscheinende Arbeit Dr. *Menzels* hingewiesen.)

Kurz zusammengefaßt handelt es sich um eine 49jährige Frau, welche zirka $3^1/_2$ Monate vor ihrem Tode mit den Zeichen hochgradiger Schwäche und Blässe plötzlich erkrankt. Intermittierendes Fieber während des ganzen Verlaufes der Krankheit, ziemlich bedeutender Milztumor, Druckempfindlichkeit verschiedener Knochen, Blutungen im Augenhintergrund, hochgradige Anämie, hochgradige Leukocytose, mit Ausnahme einer einzigen keine palpablen Drüsenschwellungen. Allmähliches Auftreten von Stenosenatmen, bedingt durch die laryngoskopisch nachweisbare Entwicklung von symmetrischen adenoiden Geschwülsten unter den Stimmbändern. Allmähliches Auftreten einer Dämpfung am Thorax links hinten unten, daselbst abgeschwächtes Atmen. Gleichzeitig beginnt die Zahl der weißen Blutzellen zu sinken. Das Exsudat, durch Probepunktion gewonnen, enthält Streptokokken und Staphylokokken. Es folgen zwei Schüttelfröste. Die Leukocytenzahl sinkt in den nächsten Tagen rapid bis zu normalen Werten; dabei wird die Milz rasch kleiner. Nach Ablauf der akuten Erscheinungen steigt die Leukocytenzahl wieder rasch an, die Milz wird größer. Zunehmender Verfall. Wenige Tage ante mortem geringe Verminderung der Leukocytenzahl.

II. Patient. D. R., 14jähriger Viktualienhändlerssohn, am 28. März 1899 auf die Abteilung Prof. *Heinrich Lorenz* aufgenommen.

Vater, Mutter und Geschwister des Patienten sind gesund, keine hereditäre Belastung. Patient soll stets gesund gewesen sein. Seit Mitte

März (also zirka zwei Wochen vor Spitalsaufnahme) begann Patient zu kränkeln, Appetitlosigkeit, Neigung zu heftigem, oft schwer stillbarem Nasenbluten. Auch Blutungen aus der Mundhöhle traten auf und einmal wurde ein blutig-schwarzer Stuhl bemerkt. Am 20. März trat wieder starke Epistaxis auf, weshalb ein Arzt gerufen wurde. Patient war schon damals (nach Angabe des Arztes) hochgradig anämisch; die Konjunktiven sehr blaß. Strabismus convergens (seit Kindheit bestehend). Sensorium frei. Eczema capitis ex pediculose. In der Gegend des linken Tränensackes ein zirkumskripter Entzündungsherd, der auf Druck Eiter entleert. Am ganzen Körper punkt- bis linsengroße frischere und ältere Hauthämorrhagien, ziemlich gleichmäßig verteilt und außerordentlich zahlreich. Starke Prostration. Der Arzt machte die vordere Tamponade, wodurch die Blutung zum Stillstande kam. Starker Foetor ex ore. Die Schleimhaut der Mundhöhle und besonders die des Zahnfleisches geschwollen und gerötet, sehr leicht blutend. Am Zahnfleische, in der Gegend der unteren Schneidezähne, weiß belegte Geschwüre. Diesen entsprechen an der Innenseite der Unterlippe Kontaktgeschwüre. Die hintere Rachenwand bietet außer leichter Injektion nichts Abnormes, nirgends Beläge.

Der Hals erscheint kurz und dick; hier sind reichliche Lymphdrüsenschwellungen zu palpieren. Die Haut darüber ist völlig normal, gut verschieblich. Auch die cervikalen, supraklavikularen und nuchalen Drüsen sind bohnengroß, die axillaren nußgroß, beiderseits ziemlich gleich; ebenso die kubitalen. Am kleinsten sind die inguinalen, von Bohnengröße, hart und indolent, während alle anderen weicher und deutlich druckempfindlich sind.

Beklopfen der Diaphysen ist nirgends schmerzhaft. Temperatur 37·2°. Puls 96, von geringer Spannung. Respiration 28.

Thorax flach, wird beiderseits respiratorisch gleich gehoben. Lungenbefund normal.

Herztöne dumpf, keine Geräusche.

Abdomen etwas über dem Niveau des Thorax, leicht gespannt.

Die Leber erscheint normal, die Milzdämpfung jedoch bedeutend vergrößert, reicht handbreit unter den Rippenbogen. Ihr Rand ist plump.

Harn trüb, mit weißem Sedimente.

Da die Eltern des Patienten sich weigerten, den Patienten in Spitalspflege zu geben, so blieb er vorerst in Privatbehandlung, was die exakte klinische Beobachtung gerade im Anfangsstadium erschwerte.

Eine genauere Blutzählung konnte äußerer Gründe wegen nicht vorgenommen werden, doch wurden Trockenpräparate angefertigt, aus welchen folgender Befund erhoben wurde:

An den roten Blutkörperchen nur geringe Größenunterschiede zu bemerken. Die Zahl der Leukocyten stark vermehrt; mit *Zeiß*, homogene Immersion, $^1/_{20}$, und Kompensationsokular 6 durchschnittlich 25 weiße Blutzellen im Gesichtsfelde. Keine polynuklearen Formen, vorwiegend große mononukleare Zellen mit großem, die ganze Zelle erfüllenden Kerne und schmalem Protoplasma, ohne Granulationen. Ferner ebensolche kleinere Formen (große und kleine Lymphocyten). Spärlich kernhaltige rote Blutkörperchen.



23. März. Milz zirka um einen Querfinger zurückgegangen. Patient klagt über Schmerzen am Kopfe und, zwar in der Gegend des Haarwirbels. Es finden sich daselbst zwei etwa taubeneigroße, mit blutigem Serum erfüllte Blasen, die jedoch vorläufig intakt gelassen wurden.

In den Bluttrockenpräparaten ist die Anzahl der weißen Blutzellen anscheinend geringer als drei Tage vorher. In einem etwas dickeren Präparate wurden bei gleicher Vergrößerung wie früher durchschnittlich 16—18 weiße Blutzellen im Gesichtsfelde gezählt. Fast ausschließlich kleine Lymphocyten, große Lymphocyten in geringer Zahl. Einzelne Erythroblasten.

Die Differentialzählung ergibt:

98% Lymphocyten,

2% polynukleare neutrophile Leukocyten.

Im nativen Präparate zeigt sich starke Differenz in der Größe der roten Blutkörperchen. Viele Mikrocyten von 4 μ und darunter im Durchmesser. Ferner zirka ein Zehntel der Gesamtzahl haben einen Durchmesser von 9—10 μ. Die weißen Elemente haben fast durchwegs einen Durchmesser von 6 μ.

25. März. Lymphdrüsenschwellungen etwas zurückgegangen. Der untere Milzpol nur mehr zwei Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel. Sonstiger Zustand unverändert, große Schwäche, Apathie. Keine neuen Hauthämorrhagien, dagegen geringes Nasenbluten. Geringe Pulsspannung. Temperatur 38·4°.

28. März. An Blutpräparaten ist nur mehr eine geringe Leukocytose zu konstatieren.

Die Differentialzählung ergibt an Präparaten, welche mittags angefertigt wurden:

95% Lymphocyten (zumeist kleine),

5% polynukleare neutrophile Leukocyten,

an Präparaten, welche abends angefertigt wurden:

93% Lymphocyten,

7% polynukleare Leukocyten.

Außerdem ziemlich häufig kernhaltige rote; einzelne derselben erscheinen in Teilung begriffen. Keine eosinophilen Zellen.

Der Zustand des Patienten hat sich sichtlich verschlechtert, weshalb die Eltern die Transportierung des Patienten ins Spital gestatteten.

Status praesens vom 29. März (Primarius *Lorenz*):

Patient ist seinem Alter entsprechend groß, von grazilem Knochenbau, geringer Muskulatur. Panniculus adiposus fehlt. Am ganzen Körper zerstreut kanfkorngroße Hauthämorrhagien in reichlicher Zahl, teils blaurot, teils als verblaßte bräunliche Flecken sichtbar. Nirgends größere und tiefere Hämorrhagien. Hautdecken und Gesichtsfarbe äußerst blaß. Schmerz an der linken hinteren Halsseite. Leichter Hydrokephalus. Sensorium frei, starker Kräfteverfall. Febris continua bis 39·7°, Puls 120, dikrot. Art. rad. weich, ziemlich weit. Pulswelle hoch, Spannung mäßig. Respiration 26, kostoabdominal. Der Kopf nach rechts geneigt. An der linken Hinterhauptseite eine über talergroße, mit blutigem Serum gefüllte Blase; eine zweite, ähnliche, nach oben und innen zu gelegene hat sich bereits entleert. Die Grenze dieser Blase schneidet scharf und kreisrund



ab, keine Spur entzündlicher Rötung, doch ist die Umgebung stark druckschmerzhaft; kein spontaner Schmerz.

Die Augen erscheinen leicht vorgetrieben, die Lidspalten jedoch eng. Im linken inneren Augenwinkel Rötung und Eiterbelag am Tränenkanal. Pupillen mittelweit, gleich, reagieren auf Licht. An den Konjunktiven keine Hämorrhagien. Bewegung der Bulbi frei. Im Bereiche des Fazialis sowie der übrigen Hirnnerven keine Störung.

Lippen trocken, nicht geschwollen, das Zahnfleisch stark geschwollen und an vielen Stellen teils blutend, teils blutig infiltriert. Zunge blaßrot, zitternd, zeigt keine Hämorrhagien. An der hinteren Rachenwand nichts Besonderes.

In der Nase beiderseits trockenes Blut, keine frische Blutung.

In der Achselhöhle mehrere erbsengroße und etwas größere Drüsen. In der Kubita beiderseits mehrere erbsen- bis mandelgroße, in inguine beiderseits mandelgroße, leicht druckschmerzhafte Drüsen.

Thorax grazil gebaut, schallt vorne beiderseits laut, rechts bis zur sechsten, links bis zur vierten Rippe. Herzdämpfung mäßig intensiv, nicht verbreitert. Spitzenstoß an normaler Stelle, mäßig hebend. An der Herzspitze neben dem systolischen Tone ein lautes, weiches Geräusch. An der Pulmonalis ist dasselbe weniger laut, der zweite Ton daselbst akzentuiert, an der Aorta das gleiche.

Über der Lunge vorne beiderseits Vesikuläratmen: hinten oben beiderseits lauter Schall, links bis handbreit unter den Angulus scapulae, rechts unter dem Angulus scapulae eine drei Finger breite, leichte Dämpfung. Über der ganzen Lunge leicht verschärftes Vesikuläratmen ohne Nebengeräusche. Halbmondförmiger Raum schallt kürzer.

Abdomen im Niveau des Thorax.

Die Milz reicht bis zwei Querfinger unter den Rippenbogen, ist ziemlich weich, nicht druckschmerzhaft.

Leber nicht vergrößert. Sonst lauter Schall über dem Abdomen, nichts Abnormes palpabel. Kein Ascites, keine Ödeme.

Diurese 900 cm^3, spezifisches Gewicht des Harnes 1018; Harn durch Urate milchig getrübt, die sich in der Wärme lösen, stark sauer, enthält reichlich Nukleoalbumin, kein Serumalbumin.

Im nativen Blutpräparate erscheinen die roten Blutkörperchen von normaler Färbung, vielleicht etwas mehr gelbgrünlich. Keine Leukocytose, es scheinen im Gegenteile die weißen Elemente sehr spärlich zu sein. Die Zahl derselben ist unter 1000 im Kubikmillimeter.

Davon sind:

86% Lymphocyten (zumeist kleinere),

14% polynukleare neutrophile Leukocyten.

Vereinzelte kernhaltige rote Blutkörperchen.

30. März. Temperatur bis 39·8°, Puls 104. Keine neuen Hämorrhagien der Haut. Nachts geringes Nasenbluten. Zahnfleisch weniger geschwollen, nicht blutend. Zunge braun belegt. Die Drüsen am Halse haben sich seit gestern deutlich verkleinert. Die Drüsen in axilla, cubita et inguine unverändert. Die Milz reicht bei Rückenlage kaum über den Rippenbogen, bei tiefer Inspiration kommt sie 1—2 *cm* über dem Rippenbogen hervor. Der Rand ist dünn.



Über der Lunge vorne beiderseits heller, voller Schall, rechts bis zur sechsten Rippe; daselbst geringer respiratorischer Schallwechsel. Hinten beiderseits voller, heller Schall, die kleine Dämpfung rechts unten hat sich aufgehellt. Überall normales Vesikuläratmen.

Augenspiegelbefund: Rechts finden sich am unteren Rande der Papille, welche etwas verschwommene Ränder zeigt, drei konfluierende, punktförmige Hämorrhagien mit blassen Rändern, temporalwärts davon eine vierte, kleine Hämorrhagie. Links normaler Befund.

Eröffnung der Blase am Kopfe und Entleerung von blutigem Serum.

Die Blutzählung ergibt:

2,620.000 rote Blutkörperchen,
1.040 weiße Blutkörperchen.
Hämoglobingehalt *(Fleischl)* unter 10%.

Von den weißen Blutzellen sind:

84·5% Lymphocyten,
15·5% polynukleare neutrophile Leukocyten.

31. März. Temperatur bis 40·0°, Puls 120, niedrige Spannung. Einzelne neue Hauthämorrhagien. Nachts Nasenbluten, Blutung aus dem Zahnfleische. Der Hals auffallend schlank. Die Drüsen wesentlich kleiner. Eine neue kreuzergroße Blase am Kopfe.

Die Untersuchung des hellen, blutig-serösen Inhaltes dieser Blase ergibt reichliche Streptokokken. Diese wurden auch kulturell nachgewiesen; der Tierversuch ergab jedoch völligen Mangel an Virulenz.

In den gefärbten Präparaten aus dem Inhalte der Blase fanden sich Lymphocyten und polynukleare Leukocyten in ziemlich gleicher Menge.

Blutbefund unverändert; ziemlich reichlich Megaloblasten, freie Kerne.

1. April. Temperatur bis 39·5°. Am Zahnfleisch mehrere blutige Borken. Die Drüsen hinter dem Kieferwinkel sowie hinter dem Sternokleidomastoideus sehr reichlich, aber klein und flach. Auch die Drüsen in der Achselhöhle sowie in der Ellbogen- und Schenkelbeuge flach. Milz unverändert. Einige neue Hauthämorrhagien. Leichte Somnolenz. Die Muskeln allenthalben druckschmerzhaft.

2. April. Temperatur bis 40·0°, Puls 132. Starke Blutung aus dem Zahnfleisch. Über allen Ostien neben dem systolischen Ton ein weiches Geräusch. Milz in Rückenlage nicht tastbar. Bei Rechtslagerung und tiefem Inspirium eben palbabel, weich. Jede passive Bewegung erzeugt heftige Schmerzen. Die Muskeln erweisen sich überall als stark druckempfindlich. Keine Hyperalgesie der Haut. Knochen nicht druckempfindlich. Gelenke frei. Über den Lungen etwas verschärftes Vesikuläratmen, kein Rasseln. Feste Nahrung wird verweigert. Stuhl retardiert.

4. April. Kontinua bis 39·5°. Leichte Somnolenz. Status idem.

Die Zahl der weißen Blutkörperchen ist 710 im Quadratmillimeter, davon sind:

74% Lymphocyten (zumeist kleine),
26% polynukleare neutrophile Leukocyten.

Keine eosinophile Zelle, mäßig reichlich kernhaltige rote. Hämoglobingehalt *(Fleischl)* unter 10%.

6. April. Temperatur remittierend zwischen 38·5 und 40·1°. In den Blutpräparaten einzelne größere Zellen mit rundem Kerne und etwas breiterem Protoplasma.

8. April. Kontinua bis 39·7. Puls deutlich celer. Kapillarpuls. Blutung aus dem Mund. Geringer Husten. Am Herzen ein lautes systolisches Geräusch an der Spitze. Akzentuation des zweiten Pulmonaltones. Milz nicht palpabel. Die Drüsen noch kleiner geworden.

9. April. Allgemeine Myalgien. Nasenbluten. Stechender Schmerz in der linken Brustseite; hinten links unten kürzerer Schall, daselbst rauhes Vesikuläratmen, Schnurren.

Die Blutzählung ergibt:

1,080.000 rote Blutkörperchen,
1.270 weiße »

Von den weißen Blutzellen sind:

76% Lymphocyten (kleine und größere zirka in gleicher Anzahl),
24% polynukleare neutrophile Leukocyten.

Keine eosinophile Zelle, ziemlich viele Erythroblasten.

11. April. Nachts große Unruhe. Stärkere Eiterung aus dem linken Tränensack. Der Eiter enthält polynukleare Leukocyten und verschiedene Mikroben, darunter Streptokokken. Nur noch ein Teil der Drüsen am Halse tastbar, ebenso an den übrigen Lokalisationen. Die Blutpräparate zeigen ein deutliches Zunehmen der polynuklearen Elemente.

13. April. Kontinua bis 39·4. Somnolenz. Delirien. Die Drüsen fast gänzlich verschwunden. Milz nicht palpabel. Am Fußrücken mäßiges Ödem.

Die Blutzählung ergibt:

1,150.000 rote Blutkörperchen,
2.230 weiße »

Von den letzteren sind:

49% Lymphocyten,
51% polynukleare neutrophile Leukocyten.

Außerdem vereinzelt große Zellen mit einem runden, schwächer gefärbten Kerne, etwas breiterem Protoplasma. Erythroblasten, Mikrocyten. Hämoglobingehalt *(Fleischl)* unter 10%.

15. April. Temperatur bis 40·3°. Kein Schüttelfrost, kein Schweiß.

18. April. Nachts große Unruhe, morgens ist Patient kollabiert. Sonst Status idem.

20. April. Temperatur unter 38·0°. Kreuzschmerzen und Schmerzen in beiden Oberschenkeln. Das Geschwür an der Lippe granuliert. Leichter Nystagmus in den Endstellungen der Bulbi.

Die weißen Blutzellen zirka in normaler Anzahl. Die Differentialzählung ergibt:

38% Lymphocyten (kleine und große zirka in gleicher Anzahl),
62% polynukleare neutrophile Leukocyten.

21. April. Temperatur bis 38·5°. Zu beiden Seiten des Kreuzbeines gleichmäßige Anschwellung, druckschmerzhaft. Haut darüber normal. Die Differentialzählung ergibt:

36% Lymphocyten,
64% polynukleare Leukocyten,

darunter ein eosinophiler.



23. April. Temperatur zwischen 37·8 und 39·6°. Somnolenz. Ödem des rechten unteren Augenlides, rechter Arm und Handrücken ödematös (Patient liegt auf der rechten Seite).

24. April. Temperatur fällt bis 36·8° ab. Kolikartige Schmerzen im Bauche, Durchfall.

Die Leukocytenzahl anscheinend unter der Norm. Sie verteilen sich in

8% Lymphocyten (zumeist kleine),

92% polynukleare neutrophile Leukocyten.

Um 3 Uhr nachmittags Exitus letalis im Kollaps.

Obduktionsbefund (Prof. *Kretz*): Körper mittelgroß, grazil gebaut, stark abgemagert, allgemeine Decken blaß mit sehr spärlichen blassen Totenflecken. Am linken Arme sowie am Fußrücken mäßiges Ödem. Das Gesicht verfallen. Leichter Ikterus der Konjunktiven. Der Hals lang, schmal. Der Thorax grazil. Abdomen im Niveau des Thorax mit leichter postmortaler Verfärbung der Decken.

Die Tonsillen klein, die Follikel der Zunge und des weichen Gaumens nicht vergrößert. Die Schilddrüse etwas größer. Die Lymphdrüsen des Halses bis über Bohnengröße geschwellt, ihre Substanz grauweiß. Die Drüsen in der Achselhöhle nicht deutlich vergrößert, dagegen die Inguinaldrüsen geschwellt und markig infiltriert.

Beide Lungen frei. Die Pleura der rechten Lunge mit eiterig-fibrinösem Belag bedeckt. Das Lungenparenchym blaß, mäßig ödematös.

Im Herzbeutel eine geringe Menge klarer Flüssigkeit. Das Herz in toto dilatiert, die Muskulatur blaß, gelbbraun und verquollen. In den Herzhöhlen eine mäßige Menge teils geronnenen, teils flüssigen, blaßroten Blutes. Die Klappen allenthalben zart und schlußfähig.

Die Intima der Aorta zart. Die Bronchialdrüsen nur wenig vergrößert; der Herzbeutel von kleinen Thymusresten bedeckt.

Das Peritoneum des Darmes sowie der Peritonealüberzug der Leber und Milz mit eiterig-fibrinösem Belag bedeckt. In den abhängigen Partien des Abdomens, namentlich des kleinen Beckens, eine reichliche Menge trüber eiteriger Flüssigkeit.

Die Leber ziemlich groß, die azinöse Zeichnung undeutlicher, das Parenchym gelbbraun, wenig bluthältig, mit einzelnen bräunlichen inselförmigen Herden.

Die Milz vergrößert, 13 *cm* lang; die Kapsel schlaff, gerunzelt; die Pulpa ziemlich derb, von roter Farbe, blutarm; die Follikel nicht geschwellt. Das Bindegewebe etwas derber.

Die mesenterialen Lymphdrüsen markig, grauweiß intumesziert.

Die Nieren blaß; die Zeichnung gut erhalten. Das Becken sowie die Ureteren erweitert, mit klarem Urin gefüllt. Die Blase groß, eine reichliche Menge klaren Urins enthaltend; die Schleimhaut blaß.

Der linke Musculus iliacus und psoas mit eiterigen Höhlen und Abszessen durchsetzt. Die Lumbalgegend links geschwellt; die Lumbalmuskulatur eiterig infiltriert; die Abszesse durch das Foramen obturatorium mit dem eiterigen Inhalte des kleinen Beckens in direkter Kommunikation. Das Hüftgelenk intakt.

Die Knochenrinde des rechten Oberschenkels fest, das Knochenmark der Epi- und Diaphysen durchgehends von roter Farbe.



Die Schleimhaut des Magens blaß, mit zähem Schleim bedeckt. Die Follikel des Dünndarmes nur wenig geschwellt, die *Peyer*schen Plaques pigmentiert. Die Schleimhaut des Dickdarmes blaß. Im Dickdarme eine reichliche Menge fester Kotmassen.

Diagnose: Sepsis e peritonitide purulenta orta abscessu musculi ileopsoatis sinistri. Hyperplasia glandularum lymphaticarum universa. Anaemia gravis.

Mikroskopisch bietet Leber und Nieren das Bild parenchymatöser Degeneration. Im Leberblute vereinzelte kurze Streptokokken.

Die Hals-, axillaren und inguinalen Lymphdrüsen zeigen wenig oder keine Vergrößerung der Follikel, dagegen ist die Marksubstanz mächtig entwickelt, und insbesonders sind die abführenden großen Lymphgefäße gegen den Hilus zu sehr weit und mit großen zelligen Elementen zwischen denen sich spärlich Fibrin und reichliche Streptokokken finden, erfüllt. Unter den zelligen Elementen in den Lymphdrüsen sind bei Thioninfärbung mäßig reichlich Mastzellen mit metachromatischer Färbung der Granulationen zu konstatieren, und zwar speziell in größerer Zahl an der Grenze zwischen Follikular- und Marksubstanz. In den erweiterten Markräumen sind nur einzelne, aber sehr große Exemplare von Mastzellen zu sehen, sowie in mäßiger Anzahl Zellen mit bläschenförmigem Kerne und mit ungefärbtem oder schwach violettem Protoplasma. Von den Mastzellen strecken einige pseudopodienartige Fortsätze in die Umgebung hinein.

In der Milz finden sich in der Pulpa, die den Trabekeln ganz nahe liegt, kleine Häufchen von pigmentführenden Zellen; die Pigmentkörner sind ungleich groß, hellgelb und gelblichbraun und liegen anscheinend nur intrazellulär. Mastzellen finden sich in der Milz ganz spärlich in der Umgebung einzelner Follikel. Eosinophile Zellen scheinen vollständig zu fehlen.

Kurz zusammengefaßt handelt es sich um einen 14jährigen Knaben, welcher zirka sechs Wochen ante exitum unter den Erscheinungen einer hochgradigen Anämie erkrankt. Sehr häufiges Nasenbluten, Blutungen aus dem Zahnfleisch und im Augenhintergrunde, reichliche Hauthämorrhagien. Dakryocystitis purulenta. Geschwürsbildung an Lippen und Zahnfleisch. Multiple Lymphdrüsenschwellung, stark vergrößerte Milz. Im Blut eine starke Leukocytose. Intermittierendes, zeitweise sehr hohes Fieber. Im Gefolge eines Kopfekzems Auftreten von größeren Blasen, in welchen sich reichlich Streptokokken nachweisen lassen. Entwicklung einer eiterigen Pleuritis und Peritonitis im Gefolge eines Abszesses im Ileopsoas. Rapider Abfall der Leukocytenzahl bis auf subnormale Werte mit auffälliger Veränderung des Zahlenverhältnisses zwischen Lymphocyten und Leukocyten.

Während in der ersten Beobachtung schon die Leukocytenzahl die Diagnose ermöglichte, ist im zweiten Falle aus dem Blutbefunde



allein ein bestimmter Schluß nicht zu ziehen, da der Patient erst in Spitalsbehandlung kam, als bereits die interkurrente Erkrankung eingetreten war. Doch wurde schon vorher in nativen Präparaten eine außergewöhnlich hohe Leukocytenzahl beobachtet, wenn auch exakte Zählungen nicht vorgenommen wurden. Dennoch erscheint die Diagnose Leukämie durch die sonstigen klinischen Erscheinungen gesichert. Das plötzliche Einsetzen mit Blutungen in der Haut, im Augenhintergrund, aus Nase und Mund, blutige Stühle, die Auflockerung und der geschwürige Zerfall des Zahnfleisches und der Lippen, die multiplen Lymphdrüsenschwellungen, der bedeutende Milztumor, die hochgradige Anämie, die anfangs bestehende hochgradige Lymphocytose und nicht in letzter Linie, wie ich glauben möchte, die Beeinflußbarkeit der Erkrankung durch die interkurrente Sepsis im Sinne einer hochgradigen Verminderung der Leukocytenzahl, einer Verkleinerung des Milztumors und der Drüsenschwellungen, alles dies spricht entschieden für die Diagnose einer Lymphocytenleukämie. Was speziell den letzten Punkt anbelangt, so ist ihm insoferne ein diagnostischer Wert nicht abzusprechen, als die ziemlich akut verlaufende Sepsis in einem nicht leukämischen Individuum eher die entgegengesetzten Symptome hervorgerufen hätte.

Nach den allgemein bestehenden Ansichten dürfte dieser Fall in die Gruppe der akuten Leukämie zu rechnen sein, während es zweifelhaft erscheint, ob der erstere Fall, ebenfalls eine Lymphocytenleukämie, als akute oder chronische Form aufzufassen sei.

Das Zeitmaß, innerhalb welchem ein Fall von Leukämie noch als akut zu bezeichnen ist, erfuhr durch verschiedene Autoren eine immer größere Ausdehnung. Während *Litten* unter akuter Leukämie nur solche Fälle zusammenfaßt, welche unter dem Bilde einer akuten Krankheit in höchstens sechs Wochen verlaufen, *Ebstein* bei 17 beobachteten Fällen als die längste Dauer neun Wochen angibt, *Gilbert* und *Weil* einen Fall von 16wöchentlicher Dauer beobachteten, in *Fränkels* Fällen die längste Dauer vier Monate betrug, behauptet *Pinkus*, daß die akute Leukämie noch langsamer verlaufen könne, und die Diagnose nicht so sehr von der Dauer als von dem klinischen Verlaufe abhängig zu machen sei. Übrigens betont schon *Fränkel*, daß es dabei hauptsächlich auf die Tatsache ankomme, daß »das Leiden plötzlich einsetzte und daß es von Anfang an mit Erscheinungen einherging, die wir sonst bei chronischer Leukäme in einer weit späteren Periode derselben auftreten sehen«.

Es ist klar, daß durch diese Veränderung der Kriterien für die Diagnosenstellung auf akute Leukämie eine Umwertung der Be-



griffe »akut« und »chronisch« vollzogen wird, indem diese sonst in der ganzen Pathologie in ihrem eigentlichen Sinne, nämlich als approximative Zeitmaße verwendeten Begriffe hier zur Bezeichnung eines Symptomenkomplexes gebraucht wurden. Erscheint es also schon wegen dieser Inkonsequenz untunlich, einen Leukämiefall mit gewissen Symptomen ohne Rücksicht auf die Zeitdauer als einen akuten zu bezeichnen, so wird die Frage dadurch um so schwieriger, daß man wohl nur selten mit Bestimmtheit ausschließen kann, daß bereits vor Einsetzen der »akuten« Symptome eine schleichende Läukämie bestanden habe.

Kann nun die allenthalben angenommene strenge Abgrenzung von akuter und chronischer Leukämie wegen des Mangels einer deutlichen Grenze und der in allen naturwissenschaftlichen Gebieten bestehenden fließenden Übergänge meiner Ansicht nach nicht aufrechterhalten werden, so wäre es konsequent, akut respektive chronisch jene Fälle von Leukämie zu nennen, welche sehr rasch respektive sehr langsam verlaufen, und für derartige Grenzfälle, wie beispielsweise meine Beobachtung, entgegen der Ansicht *Grawitz* den Ausdruck »subakut« zu gebrauchen, oder, um der größeren Verwirrung der Begriffe aus dem Wege zu gehen, solche Fälle als Leukämien mit relativ raschem Verlaufe zu bezeichnen.

Von den Verlaufseigentümlichkeiten meiner beiden Fälle möchte ich nur auf einige Punkte kurz hinweisen. Im ersten Falle bestand fast während der ganzen Beobachtungsdauer mehr minder hochgradige Dyspnoe, welche durch subglottische adenoide Wülste bedingt war, ein Vorkommnis, welches an und für sich sehr selten ist und, wie *Pinkus* bemerkt, sonst stets nur einige Tage ante exitum zur Beobachtung kam. Diese seltene Veränderung hat noch durch Dr. *Menzel* ein eingehenderes Studium erfahren. Ferner ist bei demselben Falle bemerkenswert, daß mit Ausnahme einer einzigen haselnußgroßen Drüse am Halse die sonst typischen multiplen Drüsenschwellungen fehlten, und erst die Sektion zeigte geringe Vergrößerung einiger mediastinaler und mesenterialer Lymphdrüsen. Ähnliche Fälle sind von *Hirschlaff*, *Körmöczi*, *Pappenheim* beobachtet worden. Während *Hirschlaff* der Ansicht ist, daß solche Fälle die Theorie *Löwits* bestätigen, welcher annimmt, daß die Leukämie nicht eine Erkrankung des blutbildenden Apparates, sondern des Blutes selbst sei, schließt sich *Pappenheim* der Auffassung *E. Neumanns* an, daß bei jeder Leukämie die primären Veränderungen im Knochenmark zu suchen seien, und glaubt in diesen Fällen eine Stütze dieser Lehre gefunden zu haben. Wenn nun auch die Lehre *Neumanns* große Wahrschein-



lichkeit besitzt, so scheinen mir gerade diese Fälle zur Stütze derselben wenig geeignet, da zunächst bei den Sektionen auch in diesen Fällen Drüsenschwellungen gefunden wurden (im ersten Fall *Pappenheims* »bohnengroße« Drüsen, über deren histologische Untersuchung übrigens nichts berichtet wird) und ferner die primäre Wucherung lymphatischen Gewebes in anderen Organen, wie beispielsweise im Darmtrakt, nicht ausgeschlossen ist, wofür jedoch nach *Pappenheim* keine Anhaltspunkte bestehen sollen. Jedenfalls stehen diese Fälle in einem gewissen Gegensatz zur Hypothese *Ehrlichs*, daß die Lymphämie auf einer primären Erkrankung der Lymphdrüsen beruhe.

Was den terminalen Leukocytenabfall in meinem ersten Falle betrifft, so möchte ich diesen gemäß der später zu entwickelnden Anschauung nicht auf Marasmus der Blutbildungsstätten zurückführen, sondern in Zusammenhang mit der im Entstehen begriffenen Lobulärpneumonie bringen, welche wohl ihrerseits dieselbe Wirkung auf die Leukämie zu entfalten imstande war wie die erste Infektionskrankheit.

Bezüglich des zweiten Falles sei auf die exzessive, wohl selten in so hohem Grade beobachtete Leukopenie aufmerksam gemacht.

Beiden Fällen eigentümlich sind Veränderungen im Krankheitsbilde, welche durch interkurrente Bakterieninvasion erzeugt wurden.

Bei Durchsicht der mir zugänglichen Literatur konnte ich 19 Fälle von Leukämie auffinden, in deren Verlauf eine Infektionskrankheit interkurrierte und in den Symptomen der Leukämie und speziell im Blutbefunde deutlich sichtbare Veränderungen hervorrief.

Die älteste hierhergehörige Beobachtung ist von *Eisenlohr* mitgeteilt. In einem Falle von »lienal-medullär-lymphatischer« Leukämie verkleinerten sich infolge einer an Typhus erinnernden fieberhaften Erkrankung sowohl Milz als auch Lymphdrüsen, und der Blutbefund änderte sich insoferne, als die Leukocytenzahl sehr stark abfiel, jedoch immerhin noch über der Norm war; nach Aufhören der interkurrenten Erkrankung stieg die Zahl der Leukocyten wieder auf die frühere Größe an.

Unter den zehn Fällen von akuter Leukämie, welche *A. Fränkel* beobachtete, sind zwei, welche in diesem Zusammenhange zu zitieren sind. Fall I. 24jähriger Koch. Plötzliche Erkrankung, heftige Schmerzen in verschiedenen Gelenken mit Anschwellung derselben, Fieber. Schwellung mehrerer Lymphdrüsen, Milztumor, Druckempfindlichkeit des Sternum und der Tibia. 2,300.000 rote, 89.000 weiße Blutzellen; ausschließlich große und kleine Lymphocyten, keine polynuklearen Elemente. In den nächsten Tagen Temperaturen bis 40·7, im Harn reichlich Sediment von harnsauren Salzen, zum Teil aus reiner Harnsäure bestehend. Entwicklung einer sehr druckempfindlichen Drüse unter dem Kieferwinkel. Wenige Tage später die Haut über dieser Drüse gerötet, gleichzeitig der Blutbefund wesentlich geändert: 2,900.000 rote, 13.400 weiße Blutzellen. Einige Tage später



die Drüse bis Apfelgröße herangewachsen, fluktuierend. Inzision. Im Eiter ausschließlich polynukleare Leukocyten, bakteriologisch Staphylokokken. Milztumor stark zurückgegangen, auch jetzt noch Temperatur bis 40·9. Auftreten einer Dämpfung über der Lunge rechts hinten unten, Bronchialatmen, kleinblasiges Rasseln. Harnsäuresediment im Urin verschwunden. Blutzählung ergibt: 2,000.000 rote, 600 weiße Zellen; die polynuklearen zeigen keine grob nachweisbare Zunahme. Im serös-eiterigen Exsudat aus der Pleura (Probepunktion) sind Staphylokokken nachweisbar. Tags darauf Exitus letalis nach neunwöchentlicher Krankheit.

Fall II. 34jährige Frau. Multiple Drüsenschwellungen, weicher, druckempfindlicher, ziemlich bedeutender Milztumor. Blutung im Augenhintergrund, subfebril. Blutzählung: 1,907.000 rote, 220.000 weiße Zellen, zumeist Lymphocyten. Einige Tage später Anstieg der Temperatur bis 40·2, Nasenbluten, Blutbrechen. Gleichzeitig sinkt die Zahl der weißen Blutzellen auf 47.000. Starke Verkleinerung der Milz und Lymphdrüsen. Auftreten von reichlicher Harnsäure im Urin. Weiterer rascher Abfall der Leukocytenzahl auf 1200. Das Verhältnis zwischen mononuklearen und polynuklearen verändert sich von 99 : 1 im Anfange der Krankheit auf 81 : 19 am Schluß derselben. Im Blut wurde Bacterium coli nachgewiesen.

Im Falle *Freudensteins* handelt es sich um ein 21jähriges Mädchen mit chronischer Leukämie. Verhältnis der weißen zu den roten 1 : 10. Mehr als die Hälfte der weißen Blutkörperchen sind mononuklear. Im Anschluß an eine Otitis media entwickelt sich ein Gesichtserysipel, in dessen Verlauf sich das Verhältnis auf 1 : 84·5 ändert. Nach Ablauf dieser Erkrankung gestaltet sich das Verhältnis wieder 1 : 38. Während des Abfalls der Leukocytenzahl stiegen die polynuklearen Zellen auf 90%.

Fröhlich beobachtete einen Fall, welchen er selbst als Pseudoleukämie bezeichnete (wahrscheinlich als lymphatische Leukämie aufzufassen). Im Verlaufe einer interkurrenten septischen Erkrankung verschwanden alle Drüsenschwellungen. Die Zahl der weißen Blutzellen sank von 309.600 auf 8823.

Heubner teilt einen Fall von akuter Leukämie mit, welcher in wenigen Tagen zum Tode führte. Die anfängliche Blutzählung ergab 1,500.000 rote, 100.000 weiße Zellen (Verhältnis 1 : 14). Am letzten Tage ante exitum war die Leukocytenzahl auf 6000 gesunken. Anfangs waren fast ausschließlich mononukleare Zellen vorhanden, welche jedoch allmählich immer mehr zurücktraten, und am letzten Tage waren fast ausschließlich polynukleare Leukocyten zu finden. Die Ursache dieser Blutveränderung weiß *Heubner* nicht bestimmt anzugeben. Vier Tage vor dem Tode trat Fieber auf. Auflagerungen im Rachen enthielten ein Bakterium, welches dem Bacterium coli glich, sich jedoch beim Tierversuche nicht als pathogen erwies.

Im Falle *Heucks* handelt es sich um eine »lienale« Leukämie. Im Verlaufe derselben tritt eine fieberhafte, eiterige Pleuritis hinzu. Während die Zahl der weißen Blutzellen vorher 400.500 war, sinkt sie jetzt auf 89.000. Auch die Zahl der roten Blutkörperchen war etwas verringert, stieg jedoch nach einiger Zeit wieder an, während die Zahl der weißen eine weitere Verminderung bis 80.000 erfuhr, um dann erst wieder bis auf 169.000 anzusteigen.



Jünger beobachtete einen 25jährigen Arbeiter. Anfangs fanden sich kleinste Hauthämorrhagien, Drüsenschwellungen am Halse, in axilla et inguine, kleiner Milztumor. Blutzählung: 3,800.000 rote, 40.000 weiße Zellen (Verhältnis 1 : 95). Zwei Wochen später 125.000 weiße Blutzellen (Verhältnis 1 : 25). Über einem Halsdrüsentumor Rötung, Schmerzhaftigkeit, Fieber, Blutungen im Augenhintergrunde. Blutzählung: 2,630.000 rote, 68.800 weiße (1 : 44). Entleerung des Eiters. Geringe Abschwellung sämtlicher Drüsen. Allmähliches Auftreten schwerer Erscheinungen, welche sich bei der Sektion durch Miliartuberkulose erklären. In den Trockenpräparaten, welche zwei Tage vor dem Tode angefertigt wurden, keine Vermehrung der weißen Blutkörperchen mehr zu konstatieren. Genaue Zählungen fehlen aus dieser Zeit. In den Präparaten finden sich reichlich »Markzellen« *(Müller)*, große und kleine Lymphocyten, relativ wenig polynukleare Leukocyten und kernhaltige rote.

Körmöczi teilt folgenden Fall mit: 31jähriger Schlosser. Chronische myelogene Leukämie. 1,200.000 rote, 100.000 weiße Blutzellen. Multiple Drüsenschwellungen, ziemlich großer Milztumor, Fieber, Nasenbluten. Acht Tage nachher nur mehr 7300 weiße Blutzellen, dabei vollständig normaler Blutbefund. Bei Durchsicht von Trockenpräparaten keine eosinophilen, keine Myelocyten oder Mastzellen, keine kernhaltigen roten. Drüsenschwellungen und Milztumor gingen zurück. Die Zählung kurz vor dem Tode ergab 377.000 rote, 3000 weiße Blutzellen, dabei stets normale Verhältnisse der einzelnen Leukocytenarten. Bei der Sektion fand sich Eiterung in den Nebenhöhlen der Nase.

Im Falle von *Kovács* handelt es sich um einen 26jährigen Maurer. Stechen in der Seite, Schüttelfrost, Fieber, Husten, Erbrechen, Diarrhöen. Zahlreiche Drüsenschwellungen in verschiedenen Regionen, Druckempfindlichkeit des Sternums. Über beiden Unterlappen die Zeichen pneumonischer Verdichtungsherde (Influenza), beträchtlicher Milztumor. Im Blute kernhaltige rote, zahlreiche Leukocyten, zumeist polynuklear, reichlich Markzellen. Später Pneumonie des rechten Oberlappens, pleurales Reiben. Im Harne Eiweiß, hyaline Zylinder, Harnsäure. Die weißen Blutkörperchen nun wesentlich verringert, es überwiegen die polynuklearen. 3,235.000 rote, 67.000 weiße (Verhältnis 1 : 48). Milztumor verkleinert, Verschwinden der kernhaltigen roten Blutkörperchen. Im weiteren Verlaufe 44.000, nach einigen Tagen 17.000 Leukocyten (1 : 178). Nach Ablauf der Infektion wieder Zunahme der weißen Blutzellen, Wiederauftreten von kernhaltigen roten, Milztumor größer. 3,417.000 rote, 33.000 weiße (Verhältnis 1 : 103).

Kraus beschreibt folgenden Fall: 18jähriger Ofensetzer. Chronische Leukämie. Großer Milztumor. 2,630.000 rote, 360.000 weiße Blutzellen (Verhältnis 1 : 7), kernhaltige rote, zahlreiche neutrophile und eosinophile Myelocyten, Mastzellen, geringe Temperatursteigerung. Plötzlich Schüttelfrost, Fieber bis 40·8°. Blutzählung am ersten Tage der Fieberperiode: 2,500.000 rote, 380.000 weiße (Verhältnis 1 : 6·6). Die nächste Zählung erfolgte erst sechs Tage nach der Entfieberung, kann also nicht beweisen, daß nicht während der Fieberperiode ein Abfall der Leukocytenzahl stattgefunden hat. Einen Monat später: 3,200.000 rote, 420.000 weiße (Verhältnis 1 : 7). Einige Monate später Gesichtserysipel; Zahl der weißen



unverändert (!), dann Abfall der weißen auf 240.000 ohne eruierbare Ursache, dann vorübergehender Anstieg bis 500.000, um dann auf 120.000 zu sinken. Gleichzeitig wurde der Milztumor geringer. Dabei schleimig-eiteriges Sputum, etwas blutig tingiert, Rasseln über den Lungen. Weiteres Absinken der Leukocytenzahl bis 4600 (Verhältnis 1 : 815). Der Befund an Trockenpräparaten dieser Zeit vollständig normal, keine abnormen weißen Blutzellen. Bald darauf Exitus. Die Sektion ergab: Pneumonia fibrin. bilat., Pleuritis. Bakteriologischer Befund: Diplococcus pneumoniae. Da sich auch histologisch im Knochenmarke und in der Milz keine Veränderungen mehr fanden, welche auf Leukämie hingedeutet hätten, so glaubt *Kraus* diesen Fall als durch eine interkurrente Infektion ausgeheilte Leukämie betrachten zu dürfen.

Lichtheim berichtet über folgenden Fall: 26jähriger Mann. Chronische Leukämie, Milztumor, Lymphdrüsenschwellungen, Nasenbluten, 2,000.000 rote, 250.000 weiße Blutzellen; polynukleare und mononukleare weiße Blutkörperchen gleich zahlreich, von den letzteren zumeist große Formen. Im weiteren Verlaufe kontinuierlicher, rapider Abfall der Leukocytenzahl bis auf 8700 vor dem Tode (Verhältnis 1 : 370). Dabei eine relative Zunahme der polynuklearen Leukocyten, welche anfangs zirka 50%, am Ende zirka 90% der Gesamtzahl ausmachen. Gleichzeitig Verkleinerung der Milz und Lymphdrüsen, dagegen nehmen Abmagerung und Schwäche rasch zu. Entwicklung von Ascites und Pleuraexsudat. Pleurapunktion ergibt serös-hämorrhagische Flüssigkeit von gewöhnlichem mikroskopischen Aussehen. Bei der Sektion findet sich neben Leukämie Tuberkulose der Bronchialdrüsen, tuberkulöse Pleuritis, Peritonitis, Miliartuberkulose der Lungen.

Von den Fällen *H. F. Müllers* ist in diesem Zusammenhange folgender zu zitieren: 30jähriger Heizer. Chronische Leukämie. Druckempfindlichkeit mehrerer Knochen. Ödem der Beine, Milztumor. 2,440.600 rote, 406.200 weiße Blutzellen (Verhältnis 1 : 6). Nach Kochsalzinfusion abends 38·2°. Entwicklung einer Influenza. Rückgang aller leukämischen Symptome. Die Zahl der weißen Blutkörperchen bis auf 246.900 gesunken. Hierauf Injektion von defibriniertem Blute und Kochsalzlösung. Darauf hohes Fieber und Schüttelfrost. Abszeß am Oberschenkel, Eiterentleerung; trotzdem fast ununterbrochen Fieber. Pleuritis, dabei allmähliches Absinken der Leukocytenzahl auf 75.500, um einige Stunden vor dem Tode auf 57.300 abzufallen. Sektion: Leukämie, fibrinöse Pleuritis.

Der zweite Fall *Pals*, welcher später ausführlicher besprochen werden wird, soll hier nur kurz erwähnt werden. Bei der Aufnahme der Patientin fand sich in den Blutpräparaten nur geringe Leukocytose. Gleichzeitig bestand Fieber, Milztumor, Schmerzhaftigkeit des Abdomens. Es prävalieren die mononuklearen Zellen. Nach einigen Tagen wurde die Temperatur normal. Jetzt ergab die Blutzählung 3,480.000 rote, 134.000 weiße. Im weiteren Verlaufe erkrankt Patientin an Erysipel. Geringes Sinken der Leukocytenzahl auf 75.000. Nach Entfieberung wieder Anstieg auf 105.000.

Quincke berichtet über einen Fall von Leukämie, in deren Verlauf sich eine Miliartuberkulose entwickelte. Diese hatte zur Folge, daß sich



die leukämischen Veränderungen des Blutes rückbildeten, sich Milz und Leber verkleinerten.

In einer neueren Publikation veröffentlicht *Quincke* zwei Fälle von Leukämie, welche mit Miliartuberkulose kompliziert sind.

Fall I: 26jähriger Arbeiter. Sehr großer Milztumor, Fieber. Verhältnis der weißen zu den roten Blutzellen 1 : 7. Einige Tage später 2,425.000 rote, 824.000 weiße (Verhältnis 1 : 3). Im weiteren Verlaufe Erscheinungen von seiten der Lungen und Pleuren. Abfall der Leukocyten auf 420.000 (Verhältnis 1 : 5·4). Pleurapunktion, Entleerung von 1 *l* blutig-seröser Flüssigkeit. Milztumor wird kleiner, Leukocytenzahl auffallend verringert (Verhältnis 1 : 50), dabei Auftreten von feinkörnigen Massen im Blute. Während früher überwiegend große einkernige Zellen gefunden wurden, bestehen jetzt fast nur Zellen mit gekerbtem Kerne. Im Urine verschwindet das Harnsäuresediment. Im Knochenmarke hauptsächlich Markzellen, ziemlich viel eosinophile, einige kernhaltige rote.

Fall II: 43jähriger Mann. Fieber, Atemnot, enorme Milz. 3,200.000 rote, weiße stark vermehrt (Verhältnis 1 : 4). Pleurapunktion, Entleerung von 1900 cm^3 Flüssigkeit. Allmähliches Kleinerwerden der Milz, die Leukocytenzahl stark abgefallen. 1,760.000 rote, 76.000 weiße (Verhältnis 1 : 23). In den nächsten Tagen weitere bedeutende Abnahme der weißen Blutkörperchen, Verhältnis zu den roten 1 : 60—1 : 90. Geringe Abnahme des Milztumors. Exitus.

Im Falle *Stintzings* konnte im Verlaufe einer chronischen Lungentuberkulose Rückgang der Drüsenschwellungen und Abfall der Leukocytenzahl beobachtet werden.

Thorsch beobachtete einen 42jährigen Zimmermann. Großer Milztumor, Lymphdrüsenschwellungen, Knochen druckschmerzhaft. 5,500.000 rote, 80.000 weiße. Anstieg der Leukocytenzahl in den nächsten Wochen auf 140.000, davon 1—4% polynukleare, sonst ausschließlich mononukleare. Plötzlich Auftreten von Fieber, über der linken Lungenbasis Knisterrasseln. Am nächsten Tage rechts hinten Dämpfung, Bronchialatmen, rostbraunes Sputum, Milz und Lymphdrüsen verkleinert, die Zahl der weißen Blutzellen sinkt vom Beginne der Pneumonie konstant bis auf 43.500, um dann wieder in den letzten zwei Tagen ante exitum, trotzdem sich der Lungenprozeß weiter ausbreitete, rasch bis auf 172.000 anzusteigen. Die Prozentzahl der polynuklearen Zellen steigt dagegen konstant bis zum Tode bis auf 25%, nimmt nicht ab, trotzdem die Gesamtzahl der Leukocyten zunimmt.

Zweifelhaft in bezug auf seine Zugehörigkeit zu den vorstehenden Fällen ist die Beobachtung *Moslers*. Im Verlaufe einer chronischen Leukämie trat Ikterus auf, bei dessen längerem Bestande eine Abnahme der weißen Blutkörperchen und der sonstigen leukämischen Symptome zu konstatieren war. Welcher Natur dieser Ikterus war (vielleicht infektiöser), ist unbekannt.

Im Anschlusse an diese Fälle sei in Anbetracht dessen, daß die malignen Neoplasmen jetzt von verschiedenen Autoren für Infektionskrankheiten gehalten werden, an dieser Stelle ein Fall *Marischlers* zitiert, bei welchem im Verlaufe einer lymphatischen Leukämie ein



*Grawitz*scher Tumor der rechten Niere zur Entwicklung kam, welch letzterer einen ähnlichen Einfluß auf die Leukämie ausübte wie die Infektionskrankheiten in den früher zitierten Fällen.

61jähriger Taglöhner. Abmagerung, Mattigkeit, Blut im Urine, Drüsenschwellungen, Milztumor, geringe Fieberbewegung. Im weiteren Verlaufe wird Nierentumor konstatiert. Im Blute starke Vermehrung der weißen Zellen, zumeist kleine mononukleare, die polynuklearen neutrophilen in sehr geringer Anzahl, keine kernhaltigen roten. 3,450.000 rote, 96.000 weiße Blutzellen. Von den letzteren 82% einkernig, 15% polynuklear. Im Laufe der nächsten Monate ein allmähliches Absinken der Leukocytenzahl bis auf 48.000, einige Stunden ante mortem wieder 72.000. Prozentuell sinken die mononuklearen bis auf 40%. In den letzten Tagen noch weiteres Sinken trotz der Vermehrung der Leukocytenzahl. Die polynuklearen steigen allmählich bis 57·5%. Milztumor unverändert, Verkleinerung der Lymphdrüsen. Die Sektion ergab Leukämie und *Grawitz*schen Tumor.

Nebenbei sei bemerkt, daß die Koexistenz von Leukämie und malignen Neoplasmen sehr selten ist (*Whipham,* ein Fall von lymphatischer Leukämie mit Karzinomknoten in Leber und Pankreas; *Lannois* und *Regaud*, lymphatische Leukämie mit Carcinoma uteri, und wenige andere).

Unter Hinweglassung der beiden letzten und Hinzuzählung meiner beiden Fälle sind es also 21 Beobachtungen von Leukämie, welche durch verschiedene Infektionskrankheiten im Sinne einer Abnahme der leukämischen Symptome beeinflußt wurden. Doch findet man ziemlich bedeutende Unterschiede sowohl im Grade der Beeinflussung, was die Verminderung der Leukocytenzahl betrifft, als auch insbesondere in den Veränderungen des prozentuellen Zahlenverhältnisses zwischen den abnormen weißen Blutzellen respektive Lymphocyten und den gewöhnlichen polynuklearen neutrophilen Leukocyten. Dies letztere ist speziell in den Fällen von lymphatischer Leukämie besonders deutlich, indem das eine Mal während der Infektionskrankheit die einkernigen Zellen ganz zurücktreten und ausschließlich polynukleare Zellen das Blutbild beherrschen, das andere Mal das Zahlenverhältnis sich nur wenig zugunsten der polynuklearen ändert.

Zur besseren Übersicht möge die Tabelle auf S. 374—375 dienen.

Zunächst sei hervorgehoben, daß eine relativ große Anzahl der Fälle lymphatische Leukämien darstellen (neun Fälle).

Was die interkurrenten Infektionskrankheiten betrifft, so sind sie fast ausschließlich solche, welche in einem sonst gesunden Individuum Leukocytose hervorrufen. Ausgenommen sind nur die Fälle von *Eisenlohr* und *Stintzing.* Was den letzteren Fall anlangt, so ist er vielleicht zu ungenau beschrieben, als daß ein irgendwie sicheres



Urteil darüber möglich wäre. Im ersteren Fall bezeichnet der Autor die interkurrierende Erkrankung als eine »an Typhus erinnernde«. Aber gerade der Umstand, daß diese fragliche Erkrankung den leukämischen Blutbefund bis zu einem normalen veränderte, läßt die Diagnose zweifelhaft erscheinen. Übrigens wäre es sehr auffällig, wie *Pal* hervorhebt, daß bei der einen Monat später vorgenommenen Sektion keinerlei Zeichen einer kurz vorher abgelaufenen Typhuserkrankung gefunden werden konnten. *Pal* hatte Gelegenheit, einen ähnlichen Fall genau zu beobachten, bei welchem im Verlaufe der Leukämie Typhus interkurrierte, ohne irgendeinen Einfluß auf das leukämische Krankheitsbild zu gewinnen.

Es handelt sich in diesem Falle um einen 66jährigen Taglöhner. Seit zirka einem Jahre krank. Hochgradige Blässe, Knochen druckempfindlich, Milztumor. 2,164.000 rote, 991.000 weiße. Im gefärbten Präparate mononukleare Leukocyten, Lymphocyten und Markzellen, eosinophile Zellen, kernhaltige rote. Ikterus, große fluktuierende Hämatome der Haut. Flüssige Stühle, später mit schwarzem Blutgerinnsel untermischt. Zwei Wochen später 650.000 weiße. Mehrere Tage ante exitum Perforation einer Geschwulst an der rechten Brustseite; Entleerung von dünnem, blutigem Eiter. Sektion: Es finden sich Residuen von Typhusgeschwüren, Perforation eines Geschwüres.

Pal konstatiert, daß der interkurrente Typhus weder auf das Blutbild einen Einfluß ausübte, noch einen Rückgang der sonstigen klinischen Erscheinungen hervorrief (Milztumor).

Spricht nun auch dieser Fall für den diagnostischen Irrtum im Falle *Eisenlohrs*, und wird dadurch wahrscheinlich gemacht, daß ausschließlich nur Infektionskrankheiten, welche sonst Leukocytose hervorrufen, beim Leukämiker Verminderung der Leukocytenzahl herbeiführen, so kann doch nicht behauptet werden, daß diese Erscheinung stets zu beobachten sei. Denn es sind Fälle bekannt, bei welchen eine Infektionskrankheit, die sonst mit Leukocytose einhergeht, auch bei dem Leukämiker eher eine Steigerung der Leukocytenzahl hervorrief, respektive den Blutbefund unbeeinflußt ließ, und es dürften diese Fälle nicht so selten sein, als man es nach den spärlichen Literaturangaben glauben könnte, indem es wahrscheinlich ist, daß solche Fälle meist nicht zur Publikation gelangen.

In dieser Hinsicht interessant ist der bereits zitierte Fall von *Kraus*, bei welchem abgesehen von einer nicht näher diagnostizierten Infektionskrankheit im Anfange der Beobachtung ohne Einfluß auf das Blutbild ein Gesichtserysipel interkurrierte, ohne eine Veränderung in den leukämischen Krankheitssymptomen hervorzurufen, während erst die Infektion durch Diplococcus pneumoniae ein rasches Verschwinden dieses Symptomenkomplexes zur Folge hatte.



Name des Autors	Interkurrierende Infektionskrankheiten	Zahlenveränderung der weißen Blutzellen [1])	Änderung des Prozentverhältnisses [1])
Eisenlohr	Typhusähnliche Erkrankung	Abfall bis fast zur Norm	—
Fränkel I	Drüsenabszeß, Pleuritis (Staphylokokken-infektion)	Von 89.000 auf 600	keine
Fränkel II	Bacterium coli-Infektion	Von 220.000 auf 1200	m.: p. vorher 91 : 1, während der i. E. 81 : 19.
Freudenstein	Erysipel	w. : r. = 1 : 10—1 : 84·5—1 : 38	m. : p. vorher 50 : 50, während der i. E. 10 : 90.
Fröhlich	Sepsis	Von 309.600 auf 8823	—
Heubner	Fieberhafte Rachenaffektion	Von 100.000 auf 6000	m. : p. vorher zirka 100 : 0, während der i. E. 0 : 100.
Heuck	Pleuritis	Von 400.500 auf 80.000, dann 169.000	—
Jünger	Drüsenabszeß, Miliartuberkulose	Von 125.000 bis zur Norm	—
Körmöczi	Eiterung der Nebenhöhlen der Nase	Von 100.000 auf 3000	bis zur Norm
Kovacs	Influenzapneumonie, Pleuritis	Von 67.000 auf 17.000, dann 33.000	—

Kraus	Pleuropneumonie (Dipl. pneumoniae)	Von 500.000 auf 4600	bis zur Norm
Lichtheim	Miliartuberkulose	Von 250.000 auf 8700	m. : p. vorher zirka 50 : 50, während der i. E. 10 : 90.
Müller	Influenza, Pleuritis	Von 406.200 auf 57.300	—
Pal	Erysipel	Von 134.000 auf 75.000, dann 105.000	—
Quincke I	Miliartuberkulose	Bedeutender Abfall	bis zur Norm
Quincke II	Miliartuberkulose	Von 824.000 (1 : 3) auf 1 : 50	ante mortem fast nur p.
Quincke III	Miliartuberkulose	w. : r. = 1 : 4—1 : 90	—
Stintzing	Chronische Lungentuberkulose	Starker Abfall	—
Thorsch	Pneumonie	Von 140.000 auf 43.000, dann 172.000	m. : p. vorher 99 : 1, während der i. E. 75 : 25.
Neutra I	Pleuritis (Staphylokokken, Streptokokken), ante mortem Lobulärpneumonie	Von 160.000 auf 8800, dann von 294.400 auf 121.900	m. : p. vorher 95 : 5, während der i. E. 86 : 14, nachher 98·5 : 1·5.
Neutra II	Sepsis (Streptokokken)	Abfall bis 710	m. : p. vorher 100 : 0, während der i. E. 8 : 92.

[1]) m. = mononuklear, p. = polynuklear, w. = weiße, r. = rote Blutzellen, i. E. = interkurrente Erkrankung.

Hierher gehört wohl auch folgender Fall *H. F. Müllers:*

39jähriger Gärtner. Chronisch lymphatische Leukämie. Während einer Influenza, welche 14 Tage andauerte, sollen die Drüsenschwellungen vollständig verschwunden sein, um nachher wieder bis zur früheren Größe anzuschwellen. Sehr großer Milztumor. 2,550.000 rote, 180.000 weiße (Verhältnis 1 : 14), zumeist kleine Lymphocyten, wenig kernhaltige rote. Später über der Lunge rechts hinten unten Dämpfung und feuchtes Rasseln, dann Bronchialatmen, Knisterrasseln. Hämorrhagisches Sputum, Fieber. Die Drüsenschwellungen werden geringer, Milz verkleinert sich. 2,400.000 rote, 400.000 weiße (Verhältnis 1 : 6). Entwicklung einer subperiostalen Eiterung am Unterschenkel; pleurales Reiben. Exitus. Das Blutbild hatte sich nicht geändert.

Übrigens hält *Thorsch* diesen Fall nicht für einwandfrei, indem nicht in den ersten Tagen nach Einsetzen der interkurrenten Erkrankung eine Blutzählung vorgenommen wurde, sondern erst vier Tage vor dem Tode. Zu dieser Zeit aber könne es bereits wieder zu einer starken Steigerung der Leukocytenzahl gekommen sein, und es sei die anfängliche Leukocytenverminderung dem Beobachter wahrscheinlich entgangen. Daß an dem Tage der Blutuntersuchung die Pleuropneumonie noch in voller Höhe war, kann wohl keineswegs gegen diesen Einwand *Thorschs* herangezogen werden, da auch in dem von diesem Autor beobachteten Falle die Pneumonie nicht nur noch bestand, sondern sogar neue Lungenlappen ergriff, während die Leukocytenzahl bereits wieder rasch zu hohen Werten emporstieg.

Dagegen sieht *Friedmann* in dem Falle *Müllers* eine Analogie zu seiner eigenen Beobachtung.

Hierher gehören auch die Fälle von Leukämie mit komplizierender Miliartuberkulose, wobei die interkurrierende Erkrankung vollständig ohne Einfluß auf die leukämischen Symptome blieb (Fälle von *Francksen*, *Roth* u. a.).

Anderseits konnte ich in der Literatur keine Fälle von Leukämie finden, bei welchen interkurrierende nicht infektiöse Erkrankungen das Krankheitsbild in irgendeiner Weise beeinflußten, ausgenommen den früher bereits zitierten Fall *Moslers*, bei welchem es jedoch unbestimmt ist, welcher Natur der komplizierende Ikterus war. Beispielsweise hat Diabetes mellitus, eine übrigens sehr seltene Komplikation der Leukämie, sowohl im Falle *Rebitzers* wie auch in einem sehr hochgradigen Falle von *E. Schwarz* keine Veränderungen im leukämischen Krankheitsbilde hervorgerufen.

Wenn nun auch zugegeben werden muß, daß alle diese Fälle die Regel, welche sich auf Grund von relativ zahlreichen Fällen ableitet, nur wenig einzuschränken vermögen, nämlich daß nur sonst



Leukocytose erzeugende bakterielle Erkrankungen einen Einfluß auf die Leukämie im Sinne der Verminderung der Erscheinungen ausüben, so mahnen andere experimentell verwendete, eindeutige Fälle von Leukämie zur Vorsicht bei der Auslegung dieses Phänomens.

Man könnte nämlich versucht sein, diesen Vorgang ausschließlich dem Einflusse gewisser Bakterien zuzuschreiben, etwa im Sinne einer Mischinfektion, bei welcher die Leukämie, hypothetisch als Infektionskrankheit gedacht, durch eine andere Infektion überwuchert und zurückgedrängt würde.

Diese Annahme findet in den Ansichten verschiedener Autoren ihre Stütze, welche den infektiösen Ursprung der Leukämie zu beweisen suchen. Die Beobachtung eines Falles von akut verlaufender Leukämie wird wohl jedem den Gedanken an eine Infektionskrankheit nahelegen. Ich will in dieser Beziehung nur die Ansicht *Pappenheims* zitieren, der er in seiner jüngsten Arbeit folgendermaßen Ausdruck verleiht: »Es scheint, daß gewisse Fälle von sogenannter akuter Leukämie mit der eigentlichen, chronischen Lymphocytenleukämie nichts weiter gemeinsam haben als die Knochenmarks- und Blutveränderung und vielleicht eher zu den akuten Infektionskrankheiten gerechnet werden müssen (Granulationsgeschwülste) als zu den eigentlichen hyperplastischen Tumorbildungen.« Für die infektiöse Natur würden vielleicht auch jene Fälle von akuter Leukämie sprechen, welche im Anschlusse an eine eiterige Mundaffektion auftreten. Hierher gehört der früher bereits zitierte Fall von *Jünger*, ein Fall von *Ponfick*, Entwicklung der Leukämie nach Tonsillarabszeß, ein Fall von *Gottlieb*, bei welchem sich die Leukämie an einen Kieferabszeß anschloß. Ferner wäre in dieser Hinsicht der meines Wissens vereinzelte Fall der Übertragung einer akuten Leukämie auf eine zweite Person, wie sie *Obrastzow* beobachtete, zu registrieren.

Es liegt außerhalb des Rahmens dieser Arbeit, auf diese Frage, speziell auf die einzelnen Versuche, die Erreger der Leukämie aufzufinden, näher einzugehen, doch soll betont werden, daß alle diese keineswegs eindeutigen Argumente nicht hinreichen, das Krankheitsbild der akuten Leukämie von der chronischen Leukämie prinzipiell zu trennen, das heißt sie pathogenetisch für verschiedene Erkrankungen zu erklären. Daher kann ich nicht einsehen, warum die chronisch lymphatische Leukämie, welche sich doch nur durch die Dauer des Verlaufes und die etwas weniger heftigen Erscheinungen von der akuten Form unterscheidet, nicht ebenfalls als eine Infektionskrankheit betrachtet wird, wenn man sich durch Beweise gezwungen sehen sollte, die akute Leukämie für eine infektiöse Erkrankung zu halten.

Die Ansicht *Pappenheims*, daß die chronische Leukämie als hyperplastische Tumorbildung aufzufassen sei, scheint wenigstens durch nichts besser gestützt als jene Ansicht von der infektiösen Natur des Prozesses.

Dazu kommt noch, daß uns der klinische Verlauf sowie selbst die Dauer des Prozesses keine Anhaltspunkte bieten, den einzelnen Fall zur akuten oder chronischen Form der Leukämie zu rechnen.

Ich glaube daher, daß es zumindest verfrüht erscheint, bei der Gleichheit der Blut- und Knochenmarksveränderungen und der sonstigen klinischen Erscheinungen, auf welche sich bis auf weiteres die Diagnose Leukämie aufbaut, genetisch eine Trennung zwischen akuter und chronischer Leukämie vornehmen zu wollen.

Bevor jedoch gerade in diesen Fragen Licht in die Sache gebracht ist, dürfte es schwierig sein, darüber vollständige Klarheit zu gewinnen, welcher Art der Einfluß der Infektionskrankheiten auf die Leukämie sei. Die Annahme einer Mischinfektion mit Zurückdrängung des hypothetischen Leukämieerregers würde beispielsweise nach der oben zitierten Ansicht *Pappenheims* über die Dualität der Leukämie nur den Einfluß einer Infektionskrankheit auf die akute Leukämie erklären, während man für die chronischen Fälle andere Erklärungen zu suchen hätte. Aber auch die Annahme einer einheitlichen Genese der Leukämie im Sinne einer Infektionskrankheit würde die genannte Theorie nicht genügend stützen, da diese durch verschiedene Beobachtungen teils modifiziert, teils bedeutend eingeschränkt wird.

In dieser Hinsicht kommen zwei Reihen von Beobachtungen in Betracht, und zwar einerseits solche, welche sich auf die Wirkung verschiedener, dem Leukämiker therapeutisch einverleibten Substanzen beziehen, und anderseits verschiedene Beobachtungen betreffend den Einfluß von Infektionskrankheiten auf maligne Tumoren.

Was nun die erste Gruppe betrifft, so soll auf einzelnes näher eingegangen werden.

Mosler hat als erster darauf aufmerksam gemacht, daß die leukämischen Symptome bei den gewöhnlichen medizinalen Gaben von Chinin eine Abschwächung erfahren. Diese Angaben konnten von *Mannaberg* auf Grund eines Falles bestätigt werden, bei welchem sich durch gewöhnliche Chinindosis die Leukocytenzahl auf die Hälfte ihres früheren Wertes verminderte. Noch ausgesprochener ist der Fall *Pollitzers*.

Vor der Chinintherapie wurden 2,600.000 rote, 91.875 weiße Blutkörperchen gezählt (Verhältnis 1 : 29). Von den weißen Blutzellen waren



73% kleine Lymphocyten, 5·5% polynukleare Leukocyten, 2·5% azidophile; das übrige *Müller*sche Markzellen und Übergangszellen. Nach 1 *g* Chinin sank die Zahl der Leukocyten innerhalb eines Tages auf 38.750 (Verhältnis 1 : 66). Dabei blieben die einkernigen Zellen vorherrschend. Allmählich wurde der Milztumor kleiner; die Zahl der weißen Blutzellen sank bis 8500 (Verhältnis 1 : 192). In den Trockenpräparaten zeigten sich später fast ausschließlich Lymphocyten.

Pollitzer hebt als bemerkenswert hervor, daß das Fieber durch das Chinin absolut nicht beeinflußt wurde.

Von *Richter* und *Spiro* wurden durch Zimtsäuretherapie analoge Effekte erzielt.

Das Tuberkulin wurde von mehreren Autoren Leukämikern injiziert, doch scheint seine Wirkung zweifelhaft zu sein. Während *Heuck* eine Verminderung der Leukocytenzahl beobachtete, ist in einem Falle *Pals* nur ein sehr geringes Absinken zu bemerken, beispielsweise nach Injektion von 0·001 *g* Tuberkulin Kochii von 134.000 auf 102.900, ein zweites Mal von gleicher Höhe auf 128.600, jedoch änderte sich das Blutbild insoferne, als sich die Prozentzahl der polynuklearen Leukocyten wesentlich vergrößerte. In einem zweiten Falle, der von *Pollitzer* veröffentlicht wurde, erzielte die Tuberkulininjektion sogar eine Erhöhung der Leukocytenzahl. Zweifelhaft, was die Wirkung des Tuberkulins betrifft, ist der zweite Fall *Quinckes*, bei welchem bereits vor Einverleibung des Tuberkulins infolge einer interkurrenten Miliartuberkulose Abfall der Leukocytenzahl und Kleinerwerden des Milztumors beobachtet wurde. Übrigens erwähnt *Quincke*, daß er in sechs Fällen von Leukämie Tuberkulininjektionen versucht habe und dies in drei Fällen längere Zeit ohne heftigere Reaktion fortsetzen konnte. Dabei fiel die Leukocytenzahl auf die Hälfte, bisweilen bis auf ein Viertel, und auch das Allgemeinbefinden soll sich gebessert haben. Manchmal konnte *Quincke* an den Tagen nach der Tuberkulininjektion das reichliche Auftreten feinkörniger Protoplasmamassen im Blute beobachten. (Genauere Angaben über diese Fälle fehlen leider.)

Der früher erwähnte Patient *Pals* erhielt später 0·5—2·0 *g* Nukleïn Horbaczewski, wodurch nur ein geringes Absinken der Leukocytenzahl erzielt wurde. Doch kann selbst dies nur mit Reserve aufgenommen werden, da später ohne jeden therapeutischen Versuch ein weiteres Absinken zu konstatieren war.

Grawitz beobachtete nach Terpentininjektion Verminderung der Leukocytenzahl.

Klemperer erzielte in einem seltenen Falle von akuter Leukämie, bei welchem nicht nur die Lymphocyten, sondern auch die polynuklearen



Leukocyten stark vermehrt waren (genaue Beschreibung des Falles in der Dissertation von *Hans Leiden*), durch Transfusion defibrinierten Blutes eine geringe Abnahme der weißen Blutzellen (von 540.000 auf 330.000).

Außerdem sind an dieser Stelle einzelne organotherapeutische Versuche zu zitieren.

Jakob machte bei einer 63jährigen Frau, welche an chronischer Leukämie litt, subkutane Injektionen von Milzextrakt. Darnach trat stets Angstgefühl und Dyspnoe ein, und nach drei bis vier Stunden konnte ein Absinken der Leukocytenzahl konstatiert werden, welche nach einiger Zeit wieder, wohl nicht mehr bis zur früheren Höhe, anstieg. Nach einigen Injektionen war die Zahl von 850.000 auf 282.000 gesunken. Auch *Goldscheider* erzielte in zwei Fällen durch Injektion von Milzextrakt eine auffallende Verminderung der Leukocytenzahl, in einem Falle bis auf den vierten Teil der anfangs konstatierten Anzahl. Auch der Milztumor verkleinerte sich.

Einen ähnlichen Erfolg verzeichnet *Richter* in einem Falle von chronischer Leukämie durch Injektion von *Pöhl*schem Spermin. Nach fünf Injektionen war die Zahl der weißen Blutzellen von 224.000 auf 121.000 gesunken.

Jaksch demonstrierte einen 29jährigen Mann mit riesigem Milztumor, Leberschwellung, geringen Drüsenschwellungen und unregelmäßigem Fieber. Die Zahl der weißen Blutzellen schwankte zwischen 295.000 und 560.000. Auf Thyreojodin (3—39 Tabletten pro die) sank die Leukocytenzahl bis auf 28.400. Das Fieber verschwand. An Trockenpräparaten konnte nachher nur der Befund einer gewöhnlichen Leukocytose und spärlicher kernhaltiger roter Blutkörperchen erhoben werden.

Als Unikum sei noch der Fall *Stratmanns* hervorgehoben, bei welchem nach einer Probelaparotomie die Leukocytenzahl abfiel.

In allen diesen Beobachtungen ist also die Wirkung der einverleibten Remedia vollkommen analog der einer bakteriellen Infektion. Gewisse Symptome der Leukämie treten in den Hintergrund, die Drüsenschwellungen nehmen ab, der Milztumor wird kleiner, die hohen Leukocytenzahlen verringern sich und es kommt zu einer prozentuellen Verschiebung der einzelnen Leukocytenarten, dagegen bleibt die hochgradige Blässe bestehen, die Prostration und das Allgemeinbefinden bessern sich gewöhnlich nicht, sondern verschlimmern sich vielmehr in den meisten Fällen.

Die völlige Übereinstimmung zwischen diesen beiden Beobachtungsreihen legt den Gedanken nahe, daß es auch in der ersteren



nicht so sehr auf die Einwanderung von Bakterien und ihren Einfluß auf hypothetische, Leukämie erzeugende Mikroorganismen, sondern vielmehr auf gewisse Eigenschaften ankommt, welche sie respektive ihre Toxine mit anderen Substanzen gemeinsam haben, also insbesonders die Leukotaxis. Wenn man nun annehmen wollte, daß die Leukotaxis sowohl von den Bakterien als auch von den angewandten Heilmitteln im Kampfe gegen die Leukämieerreger selbst herangezogen werde, so müßte man erwarten, daß, wenn überhaupt die Macht der Leukotaxis über die Leukämieerreger genügend zur Geltung kommt, ein Absinken aller Symptome zu beobachten wäre. Doch gerade in dieser Beziehung sind fast alle Autoren einig, indem nur selten beobachtet werden konnte, daß bei Abfall der Leukocytenzahl, Verschwinden des Milztumors und der Drüsenschwellungen auch eine Besserung im Allgemeinbefinden eintrat. Die Kachexie nahm im Gegenteil fast in allen Fällen rasch zu und führte zum baldigen Exitus, selbst wenn die Leukocytenzahl auf subnormale Werte abgefallen und Milztumor und Drüsenschwellungen nicht mehr zu palpieren waren. Wenn man nun auch in der ersten Beobachtungsreihe die zunehmende Kachexie teilweise auf die interkurrente Infektionskrankheit, welche sich in einem an und für sich stark geschwächten Organismus abspielt, beziehen kann, so kommt dieser Einwand in der zweiten Beobachtungsreihe gewiß nicht in Betracht.

Dieser Umstand macht es also unwahrscheinlich, daß die Wirkung der Bakterieninvasion respektive der verschiedenen angewandten leukotaktischen Mittel sich gegen die Grundursache der Leukämie richtet, sondern vielmehr gleichsam eine symptomatische ist, ohne die tödliche Erkrankung selbst in nennenswertem Grade zu beeinflussen.

Eine gewisse Ähnlichkeit gerade in diesem Verhalten zeigt sich in der Wirkung von Infektionskrankheiten auf maligne Tumoren, wenn auch konstatiert werden muß, daß in einigen dieser Fälle angeblich eine allgemeine Besserung erzielt wurde.

W. Busch beobachtete als erster, daß verschiedene Geschwülste, z. B. Sarkome, durch eine interkurriende Erysipelinfektion fettig degenerierten und verschwanden. *Janicke* und *Neisser* konnten in einem Falle von Karzinom, bei welchem sie Erysipel eingeimpft hatten, in dessen Verlauf Exitus eintrat, mikroskopisch feststellen, daß die Krebszellen durch den Einfluß der Erysipelkokken zugrunde gegangen seien.

Nicht so günstig äußern sich *Koch* und *Petruschky*, deren Erysipelimpfungen bei Karzinomkranken entweder ganz erfolglos oder nur von sehr geringem Erfolge begleitet waren. In einem Falle von



rezidivierendem Carcinoma mammae ohne Ulzerationen wurden die sämtlichen fühlbaren Knoten flacher und etwas weicher. Ein vollständiges Verschwinden konnte nirgends, selbst nach elfmaligen Überstehen des Erysipels, konstatiert werden. Der Kräftezustand der Patienten verschlimmerte sich entschieden. Die Autoren kommen zu dem Resultate, daß zwar der Einfluß der Streptokokkeninfektion auf den Verlauf des Karzinoms nicht geleugnet werden könne, eine Heilung jedoch damit wohl kaum zu erzielen sei.

Dagegen empfiehlt *Leser*, der übrigens zur Ansicht neigt, daß gewisse Gruppen von Karzinom Infektionskrankheiten seien, bei inoperablen Fällen unter anderem auch den Versuch der Infektion mit Streptokokken zur Erzeugung eines Erysipels.

Einen etwas anderen Weg schlägt *W. Coley* ein, indem er Bouillonkulturen von Erysipelkokken und Bac. prodigios. durch Erhitzen sterilisierte und diese abgetöteten Kulturen bei 140 Fällen von inoperablen Sarkomen injizierte. Von 84 Rundzellensarkomen heilten angeblich drei vollständig aus, ein viertes verkleinerte sich bedeutend. Von 21 Spindelzellensarkomen heilten zehn vollständig. Von diesen letzteren rezidivierten drei nach mehreren Monaten. *Coley* erklärt den Einfluß der Toxine auf die Sarkome durch rasch fortschreitende Koagulationsnekrose der Sarkomzellen mit fettiger Degeneration. Die Methode von *Coley* wurde mehrfach nachgeprüft, und zwar meist mit negativem Erfolge (*Bruns, Czerny, Richet* u. a.). *Petersen* konnte in einem Falle von Parotissarkom durch die Toxininjektion nach *Coley* eine auffallende Rückbildung des Tumors konstatieren, so daß der Rest leicht exstirpierbar war. Auch *Tillmanns* beobachtete vorübergehend partielle Erweichung infolge fettiger Degeneration der Geschwulstzellen mit ödematöser Durchtränkung des Tumors. Auch die Ulzerationen besserten sich, doch hebt *Tillmanns* hervor, daß nach den Injektionen häufig hohes Fieber und auffallende Abmagerung auftraten.

Thiele kommt auf Grund mehrerer Versuche, welche er bei Karzinom mit dem Erysipelserum von *Emmerich* und *Scholl* anstellte, zu der Ansicht, daß durch diese Injektionen die Krebsknoten kleiner werden und zuweilen schwinden, die Geschwüre im Wachstum zurückbleiben.

Abweichend von allen diesen Methoden bedient sich *Hasse* der Injektionen von Alkohol bei gutartigen und bösartigen Neoplasmen. Bei den ersteren will er, wie auch *Schwalbe*, manchmal eine gänzliche Beseitigung respektive eine erhebliche Verkleinerung des Tumors beobachtet haben. Bei Sarkomen und Karzinomen fand unter den

fortgesetzten Injektionen in die Peripherie des Tumors eine Rückbildung statt, indem die zelligen Elemente nach und nach durch Fettmetamorphose zugrunde gingen und resorbiert wurden.

Diese kleine Auslese aus dem etwas abseits von unserem Thema gelegenen Gebiete möge genügen, den Gedanken zu rechtfertigen, daß diese offenkundige Analogie in der Wirkung der Bakterientoxine einerseits auf die Leukämie, anderseits auf die malignen Neoplasmen vielleicht auf eine engere Zusammengehörigkeit dieser beiden Krankheitsgruppen schließen lasse. So bezeichnet beispielsweise *Pappenheim* in seiner Arbeit: »Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung«, die Lymphocytenleukämie als eine Lymphosarkomatose des Knochenmarks.

Auf diese Fragen näher einzugehen, halte ich im allgemeinen derzeit für zwecklos, bevor es gelungen ist, ein festes Fundament für die Erklärung der Pathogenese der Leukämie zu finden, und begnüge mich daher damit, gewisse Beziehungen gestreift zu haben, die zwischen Leukämie und Infektionskrankheit einerseits und Leukämie und Neoplasma anderseits bestehen, für deren genaueres Verständnis der Einfluß gewisser Infektionskrankheiten auf die Leukämie nicht belanglos zu sein scheint.

An dieser Stelle möchte ich nun die Besprechung eines Falles einschieben, welcher vermöge der Deutung, die seine Beobachter von ihm geben, scheinbar mit meinem Thema im Zusammenhang steht. *Kühnau* und *Weiß* machten nach den Angaben *Waldsteins* bei Lymphdrüsenerkrankungen Pilokarpininjektionen, wodurch sie Steigerung der Leukocytenzahl erzielten. In einem Falle von Pseudoleukämie mit geringer Anzahl von Leukocyten im Blute trat nach der Injektion rasch eine kolossale Vermehrung der weißen Blutzellen auf (bis 146.800 innerhalb eines Monates), und es entwickelte sich der typische Befund einer Lymphocytenleukämie. Die Autoren sind geneigt, dem Pilokarpin ein gewisses, die Leukämie auslösendes Moment beizumessen und erklären ihren Fall derart, »daß der leukotaktische Eingriff ein bereits im labilen Gleichgewicht befindliches Blutbildungssystem zum vollständigen Umwerfen gebracht habe«. Daß die Anwendung des Pilokarpins bei Pseudoleukämie in zahlreichen anderen Fällen nicht die gleiche Wirkung hervorgerufen hat, erklären *Kühnau* und *Weiß* damit, daß es sich in diesen Fällen »wohl um frühere Krankheitsperioden, in denen der kritische Wendepunkt noch nicht so nahe war«. gehandelt habe. Dieser Fall scheint nun mit den sonstigen Erfahrungen, welche betreffs eines Leukocytose erzeugenden Mittels bei Leukämie gemacht wurden, nicht im Einklang zu stehen. Denn



während in den Fällen von Leukämie, welche durch verschiedene, auf Leukotaxis abzielende Medikationen (Nukleïn, Tuberkulin, Chinin, Spermin) behandelt wurden, zumeist neben der allgemeinen Verminderung der Leukocytenzahl gleichzeitig eine wenigstens relative Vermehrung der polynuklearen neutrophilen Blutzellen eintrat, soll in diesem Falle das Pilokarpin das Auftreten einer Leukämie mit vorwiegend lymphocytärem Charakter, also keine polynukleare Leukocytose hervorgerufen haben. Das gleichzeitige Auftreten von eosinophilen Zellen, kernhaltigen roten Blutkörperchen, später auch von Markzellen spricht dafür, daß das Knochenmark an der Veränderung des Blutbildes beteiligt war. Es ist anzunehmen, daß zur Zeit der Pilokarpininjektion die zur Leukämie führenden Veränderungen im Knochenmark bereits bestanden und die Blutveränderungen eo ipso hervorriefen, während das Pilokarpin, zufällig in dieser Zeit einverleibt, ohne Einfluß auf diese Vorgänge für sich eine geringe Leukocytose erzeugte. (Genaue Differentialzählungen wurden nicht vorgenommen.) Diese Erklärung würde die Wirkung des Pilokarpins in Analogie setzen zur Wirkung anderer Leukocytose erzeugender Mittel, während in Konsequenz der Ansicht von *Kühnau* und *Weiß*, wonach durch den leukotaktischen Eingriff »die weißen Blutelemente unfertig massenhaft in die Blutbahn stürzen«, in durch jene leukotaktischen Mittel beeinflußten Fällen von Leukämie eine Vermehrung der leukämischen Elemente, id est »unfertiger« Knochenmarkzellen im Blute erwartet werden müßte, keineswegs aber, wie es der Wirklichkeit entspricht, eine Vermehrung der normalen polynuklearen Elemente und eine Verminderung der unfertigen weißen Blutzellen.

Ich wende mich nun der Frage zu, wie man sich den Einfluß interkurrierender Infektionskrankheiten respektive leukotaktischer Mittel auf die Leukämie vorstellen solle. In dieser Beziehung gehen die Ansichten der verschiedenen Autoren weit auseinander.

Nach der Ansicht von *Ehrlich* und *Lazarus* ist die Veränderung des Blutbildes unter dem Einflusse der Infektionskrankheit dadurch zu erklären, daß die gewöhnlichen Bakteriengifte nur auf die polynuklearen neutrophilen Zellen positiv-chemotaktisch, auf alle anderen Zellformen jedoch negativ-chemotaktisch wirken, während, wenn eine solche Infektionskrankheit nicht besteht oder wieder verschwunden ist, die supponierte spezifische, leukämische Noxe nicht nur die polynuklearen Elemente, sondern auch ihre mononuklearen Vorstufen zur Einwanderung in die Blutzirkulation veranlaßt, also positiv-chemotaktisch auf alle diese Zellarten wirkt. Ergänzt wird diese Ansicht, welche allein die Blutveränderung, speziell die Abnahme der Leuko-



cytenzahl keineswegs genügend erklärt, durch die Behauptung von *Pinkus*, »daß die Leukocytenabnahme auf einen massenhaften Zerfall dieser Zellen und ihre Herausbeförderung auf dem Wege des Stoffwechsels zurückzuführen sei, da die gleichzeitige Abschwellung der lymphatischen Organe auf keine andere Weise erklärt werden könne«.

H. F. Müller hält für seinen Fall zwei Erklärungen für die Einwirkungsweise der septischen Infektion auf die Leukämie für möglich. 1. Die Veränderungen in der Blutbeschaffenheit wären rein mechanischen Ursachen zuzuschreiben, indem nur die gesteigerte Ausfuhr weißer Blutzellen gehindert ist, beispielsweise durch Veränderungen, welche durch die septische Erkrankung an den Ausfuhrkanälen der blutbildenden Stätten erzeugt wurden. Oder 2. Es wirkt das septische Virus als Reiz sozusagen »umstimmend« auf die pathologisch affizierten Blutbildungsstätten und ändert auf diese Weise die Produktionsverhältnisse der farblosen Blutelemente. Die letzte Ansicht scheint *Müller* die wahrscheinlichere zu sein. Eine dritte Möglichkeit, daß nämlich die Verminderung der Leukocytenzahl im Blute auf einer gesteigerten Auswanderung der Leukocyten zur Bildung eines Exsudates beruhe, weist *Müller* als »völlig unbegründet« zurück, da er in seinem Falle bei der Untersuchung des Eiters aus dem Abszeß am Oberschenkel ausschließlich das Vorhandensein feingranulierter Leukocyten, gewöhnlicher Eiterzellen, konstatieren konnte. Außerdem glaubt er dieser Ansicht schon dadurch begegnen zu können, daß »gerade jene Arten farbloser Zellen, welche das Hauptkontingent im leukämischen Blute stellen, gar nicht der amöboiden Bewegung fähig seien«. Daß dieses letztere Argument nicht stichhältig ist, soll später auseinandergesetzt werden.

Übrigens stellt es auch *Fränkel* als Regel hin, daß bei den Entzündungs- und Eiterungsvorgängen sowohl im Verlaufe von chronischer wie akuter Leukämie s t e t s nur die gewöhnlichen Wanderzellen im Eiter auftreten, was zuerst von *E. Neumann* erkannt und übrigens auch in vielen Fällen von verschiedenen Autoren bestätigt wurde. Aber schon *Fränkel* glaubt diese bisher als sichere Tatsache hingestellte Behauptung einschränken zu müssen, indem er konstatiert, daß auch ein Teil der mononuklearen Zellen mit ins Exsudat auswandere.

Kovács schließt sich der Ansicht *Müllers* an, daß die Infektionserreger umstimmend auf die im leukämischen Sinne affizierten Blutbildungsstätten einwirken.

Ganz anderer Ansicht, was die Entstehung der Veränderungen durch interkurrierende Krankheiten betrifft, ist *Fränkel*, welcher



erklärt, daß »die Rückbildungsvorgänge an Drüsen und Milz wie die in kurzer Zeit statthabende enorme Abnahme der weißen Zellen im Blute mit größter Wahrscheinlichkeit als der Ausdruck einer echten Leukolyse, das heißt eines Zerfalles der Leukocyten nicht bloß in ihren Bildungsstätten, sondern auch im Blute selbst aufzufassen seien«. Dadurch, daß *Fränkel* das Verschwinden der Drüsen und der Milz und die Abnahme der Leukocytenzahl auf Leukocytenzerfall zurückführt, stellt er sich in Gegensatz zur Ansicht *Müllers*, daß alle die Veränderungen auf einer durch die Infektion veranlaßten veränderten Tätigkeit des blutbildenden Apparates beruhen.

Für seine Annahme führt *Fränkel* unter anderem die sehr erhebliche Verschlimmerung des Allgemeinbefindens an, welche jedesmal im Verlaufe der interkurrenten Erkrankung zu beobachten sei. Übrigens glaubt er, neben der Infektion, welche ja den ganzen Zustand herbeiführt, eine Art Fermentintoxikation infolge von reichlichem Zerfall weißer Blutkörperchen zur Erklärung dieser Verschlechterung des Allgemeinzustandes heranziehen zu sollen. Für eine wichtige Stütze dieser Behauptung hält er die in seinen beiden Fällen erhobene Tatsache, daß mit dem Beginn der Abnahme der weißen Blutkörperchen im Blute der Urin einen ganz auffälligen Reichtum an Harnsäure zeigte, deren Ausscheidung sich gegen die Norm versechsfachen kann, und welche, wie man annimmt, den Kernen zugrunde gegangener Zellen entstammt.

Goldscheider modifizierte diese Ansicht *Fränkels*, auf seine Beobachtungen betreffs der Wirkung der Milzextraktinjektionen bei Leukämie gestützt, dahin, daß das Auftreten von Harnsäure nicht die direkte Folge der Einwirkung des schädlichen Agens sei. Er konnte beobachten, daß bei seinen Versuchen die Harnsäure sich nur allmählich vermehrte, während die Leukocyten im Blute sich sehr rasch verminderten. Er erklärt dieses Faktum damit, daß nach Injektion von Milzextrakt an Tieren sich die Leukocyten in die Kapillaren zurückziehen, speziell die Lungenkapillaren mit Leukocyten überschwemmt sind, so daß in peripheren Gebieten eine Leukocytenverminderung zustande kommt. Diese Versuche wurden übrigens später von *Morse*. *Councilman* und *Mallory* bestätigt. *Goldscheider* hält nun dafür, daß erst in diesen zentral gelegenen Kapillargebieten ein allmählicher Zerfall eines Teiles der Leukocyten vonstatten gehe und die Harnsäureausscheidung hervorrufe, wodurch es erklärlich wird, warum das Auftreten der reichlichen Harnsäure im Urin viel später zur Beobachtung gelangt als die Verminderung der Leukocytenzahl im peripheren Blute.



Körmöczi widerspricht der Ansicht *Goldscheiders* auf Grund der genauen anatomischen Untersuchung seines Falles, indem er zwischen dem Blute peripherer Kapillaren und dem zentral gelegener Gebiete keinen Unterschied konstatieren konnte.

Die Ansicht *Ehrlichs*, daß durch Chemotaxis die entsprechenden Zellen ins Knochenmark getrieben beziehungsweise demselben entzogen werden, scheint *Körmöczi* ebenfalls nicht einwandsfrei, weil man in den Fällen von Leukämie mit interkurrenter Infektionskrankheit im Knochenmark die Zellen nicht vermehrt findet, was wohl bestehen müßte, wenn der größte Teil der Zellen des zirkulierenden Blutes ins Knochenmark einwanderte. Ferner wirft er gegen diese Theorie ein, daß ja auch polynukleare neutrophile Zellen sich im Blute absolut vermindern, wenn sie auch prozentuell vermehrt erscheinen. Man müßte daraus entnehmen, daß diese Zellen ebenfalls, vielleicht etwas weniger, negativ-chemotaktisch seien, das heißt durch Bakteriengifte abgestoßen würden, während sie doch gewöhnlich von diesen angezogen werden und sich im Blute vermehren.

Körmöczi selbst bespricht den Vorgang folgendermaßen: »Die Zellenverminderung erklärt sich aus der Leukolyse, welche aber noch verstärkt wird, dadurch, daß auch blutbildende Organe ergriffen sind, indem das lymphatische beziehungsweise myelogene Gewebe im Organismus zerfällt und dadurch die hochgradige Überproduktion weißer Blutkörperchen aufhört.«

Es soll die Ansicht nicht unterdrückt werden, daß diese Theorie teils selbst jene Schwächen, die der Autor an den Theorien anderer prägnant umgrenzte, aufweist, teils neuen Bedenken Raum bietet. Beispielsweise scheint *Körmöczi* die Ansicht *Fränkels*, daß Leukolyse den in Rede stehenden Vorgang erklären solle, nicht richtig zu sein, und zwar macht er den Einwand geltend, daß damit keineswegs erklärt sei, warum die Veränderungen nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ seien. Der gleiche Fehler haftet wohl auch seiner eigenen Theorie an. Ferner ist es unverständlich, warum *Körmöczi* den Zerfall lymphatischen und myelogenen Gewebes zur Erklärung heranzieht. Wenn er, wie früher bereits bemerkt, die Ansicht *Ehrlichs* mit der Begründung zurückweist, daß er im Knochenmark die Zellen nicht vermehrt finden konnte, so muß seiner Ansicht entgegnet werden, daß er sie auch nicht vermindert fand (wenigstens liegen hierüber keine Angaben vor), was wohl als notwendiges Postulat für seine Theorie vom Zerfall myelogenen Gewebes aufgestellt werden müßte. Die Verkleinerung der Lymphdrüsen, welche wohl in vielen der hier in Frage kommenden Fälle beobachtet wurde, kann wenigstens für

gemischtzellige Leukämien nicht als Stütze seiner Ansicht herangezogen werden, da so ziemlich alle Autoren darüber einig sind, daß die Bildungsstätten der polynuklearen Elemente und ihrer Vorstufen nicht in Lymphdrüsen, sondern im Knochenmark gelegen seien, also die Verkleinerung der Lymphdrüsen nur einen unwesentlichen Faktor bei der Verminderung dieser Zellen darstellen könne. Ein Zerfall, das heißt ein Verschwinden myelogenen Gewebes aber wurde meines Wissens in keinem dieser Fälle beobachtet.

Was die Lymphocytenleukämie betrifft, könnte die Hypothese *Körmöczis* bei den Vertretern jener Ansicht Beifall finden, nach welchen der Sitz der Erkrankung in dem Lymphdrüsenapparate zu suchen sei. Aber auch hier erscheint der Ansicht *Körmöczis* durch andere Anschauungen der Boden entzogen, welche zuerst von *E. Neumann* ausgesprochen wurden, dahingehend, daß das Knochenmark bei der Entstehung jeder Leukämie, also auch der lymphatischen, die größte Bedeutung hat.

Diese Hypothese ist insbesonders dadurch ausgezeichnet, daß durch sie der bisher verschwommene Unterschied zwischen Pseudoleukämie und Lymphocytenleukämie prägnanter erklärt werden kann. Nach *Neumann* entsteht das Krankheitsbild der Pseudoleukämie, wenn der geschwulstbildende Reiz sich nur auf Milz und Lymphdrüsen erstreckt, das der Leukämie, wenn das Knochenmark betroffen ist und in Wucherung gerät, indem sich dieses nicht wie Milz und Lymphdrüsen ausdehnen kann und daher seine Zellen in die Blutbahn hinausstößt. Der Einwand, daß bei Hyperplasie des Knochenmarks durch den Mangel an Lymphocyten daselbst ein myelämisches Blut, aber keinerlei Lymphocytose resultieren könne, wurde durch die Untersuchungen von *Neumann, Heidenhain, Pappenheim* u. a. widerlegt, welche bewiesen, daß im Knochenmark auch normalerweise typische Lymphocyten vorhanden seien, welche, wie diese Autoren vermuten, bei der Lymphämie sich in lebhafter Vermehrung befinden, so daß das ganze übrige Markgewebe durch sie ersetzt werden könne.

Daß übrigens große und reichliche Drüsenschwellungen nicht unbedingt dem Krankheitsbilde der Lymphocytenleukämie angehören, beweisen die Fälle von sogenannter Lymphämie ohne oder mit nur geringen Lymphdrüsenschwellungen, wie sie von *Hirschlaff, Pappenheim* und in meinem ersten Falle beobachtet wurden.

Es ist also die Anschauung *Körmöczis* zu wenig begründet, daß ein Zerfall des myelogenen oder lymphatischen Gewebes zur Erklärung der hochgradigen Verminderung der Leukocytenzahl im Blute während einer interkurrierenden Infektionskrankheit herangezogen



werden müßte, so daß von seiner Erklärung nur die Leukolyse, eine Annahme *Fränkels*, übrigbleibt, welche, wie *Körmöczi* selbst behauptet, die Tatsachen nicht vollständig aufklärt.

Im übrigen hat sich *Fränkel* selbst den gleichen Einwand gemacht, und sah sich daher veranlaßt, eine zweite ergänzende Hypothese aufzustellen, nach welcher durch die interkurrente Infektionskrankheit die Wirkung derjenigen Schädlichkeit gehemmt werde, welche die Ursache der leukämischen Veränderungen sei. »Infolgedessen werden nicht bloß weniger mononukleare Zellen erzeugt, sondern es macht sich auch das regulatorische Bestreben des Organismus sofort geltend, einen Teil der vorhandenen einkernigen Elemente wieder in der den normalen Funktionen entsprechenden Weise zu metamorphosieren, das heißt sie in polynukleare Zellen überzuführen.«

Ziemlich ähnlicher Ansicht ist *Ortner*, indem er annimmt, daß durch den zunehmenden Marasmus, der bei fieberhafter Erkrankung eintritt, als Teilerscheinung der allgemeinen Konsumption die frühere Hyperplasie der cytogenen Organe einen Rückgang respektive Stillstand erfahre und hierdurch die bestehende Überproduktion von Leukocyten eingedämmt werde, anderseits auch die Leukolyse bei der Verminderung der Leukocytenzahl in Betracht gezogen werden müsse.

Der Unterschied zwischen den beiden Anschauungen liegt darin, daß *Fränkel* die Frage offen läßt, wodurch die weitere Produktion von weißen Blutzellen gehemmt werde, während *Ortner* direkt den durch die Infektionskrankheit bedingten Marasmus zur Erklärung dieser Hemmung heranzieht. Ein Pendant hierzu bildet die bereits zitierte Erklärung *Müllers*, welcher das infektiöse Virus selbst als den die Produktion von weißen Blutzellen eindämmenden Faktor erscheinen läßt.

Der Ansicht *Ortners* scheint der Fall von *Thorsch,* wie dieser Autor meint, zu widersprechen, indem trotz fortschreitender Pneumonie und rasch zunehmendem Marasmus die Leukocytenzahl sich in den letzten Tagen ante exitum wieder zu hohen Werten erhob. Meiner Ansicht nach sprechen aber gegen die Hypothese *Ortners* in dieser Allgemeinheit auch jene Fälle, bei welchen die Leukämie mit einer anderweitigen, gleichfalls mit starkem Marasmus einhergehenden Krankheit kombiniert ist, ohne daß Veränderungen im Blutbefunde nachzuweisen wären, wie beispielsweise bei komplizierendem Diabetes *(Rebitzer, Schwarz),* bei chronischer Lungentuberkulose. Unter den akuten Infektionskrankheiten wäre wohl der Abdominaltyphus zu nennen, welcher im Falle *Pals* trotz hochgradiger, durch ihn hervorgerufener allgemeiner Konsumption keine Verminderung der Leuko-

cytenzahl hervorrief. Da der Abdominaltyphus sich, gerade was die Leukotaxis betrifft, völlig anders verhält als die übrigen hier in Frage kommenden Infektionskrankheiten, so scheint der Fall *Pals* kein bloßer Zufall zu sein.

In einer der jüngsten einschlägigen Arbeiten nimmt *Quincke* an, daß die weißen Blutkörperchen durch Zerfall und Auflösung verschwinden und nicht durch Ablagerung in einem Organe, etwa in der Milz, da gerade dieses Organ während des Bestehens der Infektionskrankheit kleiner wird. Für den Zerfall der weißen Blutkörperchen spricht der mikroskopische Blutbefund in einem seiner Fälle, bei welchem gerade in der Zeit der Verminderung der Leukocytenzahl massenhaft feinkörnige Schollen in den Blutpräparaten beobachtet werden konnten, analog den bereits früher zitierten unkomplizierten Leukämiefällen *Quinckes,* bei welchen er nach Tuberkulininjektionen das gleiche Verhalten konstatierte.

Quincke nimmt an, daß durch die pathogenen Mikroben selbst oder unter ihrer Einwirkung von den Körperzellen Stoffe erzeugt werden, welche zerstörend auf die farblosen Elemente von Blut und Milz wirken und fügt hinzu, daß »dieser Vorgang der Rückbildung der Leukocytose und der Milzschwellung dem Abheilen von akuten Infektionskrankheiten zu vergleichen sei«. In der Frage, warum nach Abnahme der Gesamtzahl der Leukocyten zumeist die polynuklearen neutrophilen Leukocyten relativ vermehrt erscheinen, läßt er es unentschieden, ob die polynuklearen Leukocyten widerstandsfähiger sind als die anderen Zellformen und dadurch prozentuell schließlich vermehrt erscheinen, oder ob diese ebenso rasch zugrunde gehen wie die anderen, aber durch neugebildete wieder ersetzt werden. Das letztere hält er in Hinsicht auf seine Fälle, in welchen Miliartuberkulose interkurrierte, deshalb für das Unwahrscheinlichere, weil bei Miliartuberkulose eine Leukocytose nicht vorzukommen pflegt *(Rieder, v. Limbeck).* Dieser Einwurf ist keineswegs stichhältig, da auch bei Miliartuberkulose Leukocytose beobachtet wurde *(Türk).* Im übrigen steht *Quincke* auf dem Standpunkte, daß in seinen Fällen die Miliartuberkulose auch die Zellneubildung beeinträchtigte, während bei gewöhnlichem Verlaufe der Leukämie zwar der Zellschwund ein ebenso rapider sei, aber ebenso rasch durch neuentstandene Zellen ersetzt werde.

Von allen den Ansichten erscheint mir die von *Fränkel* als die am besten fundierte. Die Annahme der Leukolysis wird einerseits durch den vielfach bestätigten Befund der vermehrten Harnsäureausscheidung, anderseits durch die Beobachtung *Quinckes* von dem Auftreten feinkörniger Massen im Blute zur Zeit der Leukocytenver-

minderung gestützt, sowie es denn überhaupt wahrscheinlich ist, daß gewisse Bakterientoxine einen rascheren Ablauf im Werdegang der Blutzellen von ihrer Entstehung bis zu ihrem Zerfall herbeiführen.

Daß nun in den Blutbildungsstätten Leukämischer die Regeneration mit dem Zerfall weißer Blutzellen im peripheren Blute nicht gleichen Schritt hält, muß durch besondere Umstände, welche gerade diesen Fällen von Leukämie zukommen, begründet sein. *Fränkel* behauptet ganz allgemein, daß durch die Infektionskrankheit die Wirkung des Leukämieerregers gehemmt werde, und der Organismus diese Gelegenheit wahrnimmt, seine regulatorische Tätigkeit geltend zu machen, das heißt die Knochenmarkzellen zu polynuklearen Zellen ausreifen zu lassen. Nach *Müller* ist es nicht der Organismus selbst, welcher normale Verhältnisse herbeizuführen sucht, sondern die interkurrente Infektion erzeugt diese Veränderungen in den sich gleichsam passiv verhaltenden Blutbildungsstätten.

Erscheint mir nun auch die Leukolysis, wie sie *Fränkel* annimmt, für die Erklärung der Verminderung der Gesamtzahl ausreichend, so halte ich die zweite Annahme *Fränkels*, daß der für einige Zeit von dem Einflusse des Leukämieerregers befreite Organismus normale Verhältnisse herbeizuführen sucht, für unzulänglich, da in einigen gut beobachteten Fällen die polynuklearen Leukocyten prozentuell nicht in normaler, sondern in weit größerer Anzahl vorhanden wären.

Im Falle *Heubners* wurden im Blute vor der Infektionskrankheit ausschließlich Lymphocyten beobachtet, während nach vollkommenem Abfall der Leukocytenzahl sich nur polynukleare neutrophile Leukocyten fanden. Im Falle *Freudensteins* änderte sich das Verhältnis der mononuklearen zu den polynuklearen Zellen unter dem Einflusse eines Erysipels von 50 : 50 auf 10 : 90%. Genau die gleichen Veränderungen des prozentuellen Verhältnisses zwischen einkernigen und mehrkernigen Blutzellen wurden im Falle *Lichtheims* beobachtet. In einem Falle *Quinckes,* bei welchem sich zunächst überwiegend Lymphocyten im Blute fanden, wurden unter dem Einflusse der Miliartuberkulose schließlich fast nur polynukleare Leukocyten gesehen. In meinem zweiten Falle änderte sich das Verhältnis zwischen Lymphocyten und polynuklearen neutrophilen Leukocyten unter dem Einflusse der Sepsis von 100 : 0 auf 8 : 92%.

In anderen Fällen findet sich wohl angegeben, daß sich der Blutbefund unter dem Einflusse der Infektionskrankheit bis zur Norm veränderte, meist ohne Angabe genauer Zahlenverhältnisse *(Körmöczi, Kraus, Quincke).*



In wieder anderen Fällen konnte eine relative Zunahme der mehrkernigen Zellen, jedoch nicht bis zu höheren Graden konstatiert werden. So betrugen beispielsweise im zweiten Falle *Fränkels* die polynuklearen Zellen vor der interkurrenten Erkrankung 1%, im Verlaufe derselben erreichte ihre Zahl 19%. In meinem ersten Falle erhob sich die Zahl der polynuklearen unter dem Einflusse der interkurrierenden Infektionskrankheit von 5 auf 14%.

Die erstere Gruppe scheint dafür zu sprechen, daß dem Organismus nicht nur das Bestreben innewohnt, normale Verhältnisse zu erzielen, wie *Fränkel* annimmt, sondern daß die Tendenz zur gewöhnlichen Leukocytose vorhanden ist. Diese Ansicht wird dadurch kräftig gestützt, daß man in jenen Fällen, bei welchen notorisch Leukocytose erzeugende Medikamente einverleibt wurden, ähnliche Veränderungen erzielte, ferner durch den Umstand, daß der Abdominaltyphus keinen Einfluß auf das Blutbild der Leukämie ausübt.

Nichtsdestoweniger werden die Verhältnisse durch die Hypothese von Leukolysis plus Leukocytose nicht vollständig erklärlich, da man zwar häufig die Tendenz zur polynuklearen Leukocytose, in keinem Falle aber eine wirkliche Leukocytose beobachten konnte. Zum Beweise dafür dienen folgende Ziffern. Es betrug beispielsweise im Falle *Lichtheims* die absolute Zahl der polynuklearen neutrophilen Leukocyten während der Infektionskrankheit zirka 8000 im Kubikmillimeter (90% der Gesamtzahl), in meinem zweiten Falle sogar nur zirka 650 (92% der Gesamtzahl), ganz abgesehen von jenen Fällen, bei welchen die Prozentzahl der polynuklearen Elemente nicht einmal näherungsweise bis zu normalen Verhältnissen ansteigt, wie z. B. in meinem ersten Falle, dessen polynukleare neutrophile Leukocytenzahl während des tiefsten Standes der Gesamtzahl der weißen Blutzellen zirka 1200 betrug (14%).

Eine einfache Rechnung ergibt sogar, daß diese absolute Zahl der polynuklearen neutrophilen Leukocyten gegenüber jener, vor Eintritt der Infektionskrankheit ermittelten ganz bedeutend kleiner ist. Ich fand beispielsweise bei einer Zählung 160.000 weiße Blutzellen, davon 5% polynukleare neutrophile, was einer absoluten Menge von 8000 entspricht. Ein anderes Mal (nach Ablauf der interkurrierenden Infektionskrankheit) wurden 294.000 weiße Blutzellen gezählt, davon 1·5% polynukleare neutrophile, also zirka 4500 im Kubikmillimeter. Ein ähnliches Resultat ergibt der zweite Fall *Fränkels*. Noch viel krasser zeigt sich die absolute Verminderung der polynuklearen neutrophilen trotz des im Sinne einer Leukocytose ziemlich stark aus-



gesprochenen Prozentverhältnisses im früher angeführten Falle von *Lichtheim,* bei welchem vor der interkurrenten Infektionskrankheit zirka die Hälfte der weißen Blutzellen, also beiläufig 125.000 polynuklear befunden wurden, während, wie schon erwähnt, ihre Zahl während der stärksten Depression der Gesamtzahl auf 8000 sank.

Dieses auffallende Verhalten erfordert nun eine weitere Erklärung. Hierher gehört die bereits mehrfach zitierte Ansicht *Quinckes,* daß es nicht so sehr eine aktive Leukocytose, sondern nur die größere Widerstandsfähigkeit der polynuklearen neutrophilen Zellen sei, welche das Prozentverhältnis zu Gunsten dieser Zellen ändere. Wenn man dagegen zu der Annahme geneigt ist, daß das in diesem Sinne geänderte Zahlenverhältnis der weißen Blutzellen auf der Tendenz zur aktiven Leukocytose beruht, so könnte der Mangel einer absoluten Leukocytose durch mehrere Punkte erklärt werden.

Zunächst käme hier die Ansicht *Ortners* in der etwas modifizierten Form in Betracht, daß der durch den überaus großen und raschen Zellzerfall innerhalb einer an und für sich stark konsumierenden und gerade die Blutbildungsstätten betreffenden Krankheit herabgekommene Organismus eine kräftige Leukocytose nicht aufzubringen imstande ist.

Außerdem möchte ich gerade in Anbetracht dieser Umstände den Zellverbrauch zur Bildung eines Exsudates nicht für belanglos halten, im Gegensatze zu *Müller,* welcher, wie bereits erwähnt, diese Ansicht schon dadurch für völlig unbegründet hielt, weil die meisten, im leukämischen Blute vorkommenden Zellarten keine amöboide Beweglichkeit, also nicht die Fähigkeit besäßen, auszuwandern und ein Exsudat zu bilden.

Dieser Einwand verliert nach der Auffassung verschiedener neuerer Autoren seine Bedeutung, ein Thema, zu welchem auch meine erste Beobachtung einen Beitrag zu liefern imstande ist.

Neumann bespricht als erster den Befund, daß bei Eiterungsvorgängen im Verlaufe von akuten und chronischen Leukämien die gewöhnlichen Wanderzellen im Eiter zu finden sind, was von zahlreichen Autoren bestätigt wurde.

Ehrlich und *Lazarus* unterscheiden zwischen künstlich erregter Eiterung und spontaner Entzündung, von denen die erstere bei medullärer Leukämie kein myelämisches, sondern ein aus polynuklearen neutrophilen Leukocyten bestehendes Exsudat erzeugt. Die Autoren erklären dies nach ihrer bekannten Theorie damit, daß die gewöhnlichen Bakteriengifte auf eosinophile und neutrophile mono-



nukleare Zellen im negativ-chemotaktischen Sinne wirken. Dagegen erwähnt *Ehrlich* selbst, daß er bei einer Leukämie, in deren Verlauf sich eine Pleuritis entwickelt hatte, aus der Untersuchung des Exsudates »den Eindruck gewonnen habe, als ob hier eine myeloide Auswanderung, die alle im Blute vorhandenen Elemente ins Exsudat überführte, tatsächlich stattgefunden habe«.

Auch *Fränkel* glaubt, daß ein Teil der mononuklearen Zellen mit ins Exsudat auswandere. Dagegen behauptet *Pinkus,* daß im Eiter Leukämischer stets als typischer Bestandteil die polynuklearen, neutrophil gekörnten Zellen vorhanden seien, und benützt diesen Umstand als Beweis dafür, daß das normale Parenchym des Knochenmarks an der leukämischen Erkrankung unbeteiligt ist und nur durch den Wucherungsprozeß, »den die interstitiellen Spuren lymphatischen Gewebes eingegangen sind«, mechanisch verdrängt werde.

Die ganze Frage gipfelt nun darin, ob die Lymphocyten aktive Beweglichkeit besitzen oder nicht. Von älteren Autoren wäre *Schultze* zu nennen, welcher der Meinung war, daß nur die kleinsten Formen der Lymphocyten des zirkulierenden Blutes keine Beweglichkeit besäßen, während die großen, einkernigen Formen bewegungsfähig seien, da er an diesen das Aussenden kleiner Fortsätze auf dem heizbaren Objekttische beobachten konnte. Nach *Hayem* sind sämtliche einkernigen Blutzellen unbeweglich, während *Löwit* alle Leukocyten und Leukoblasten für bewegungsfähig hält.

In jüngster Zeit ist die Frage unter dem Schlagworte »Plasmazellen« eine vielfach diskutierte, und es sollen daher nur einzelne Beobachtungen zitiert werden.

Wolff fand in einem Pleuraexsudate eines Tuberkulösen Mastzellen und Lymphocyten in großer Prozentzahl, und glaubt dadurch, daß die eine Zellart (die Mastzellen) sicher hämatogenen Ursprunges ist, auch für die aktive Emigrationsfähigkeit der Lymphocyten eine Stütze gefunden zu haben und ausschließen zu dürfen, daß diese Zellen Plasmazellen wären. Nebenbei bemerkt, berichtet derselbe Autor in einer jüngst erschienenen Arbeit, daß er auch an Myelocyten des Knochenmarks aktive Beweglichkeit beobachten konnte.

Hirschfeld wies nach der Methode von *Deetjen* die Beweglichkeit der Lymphocyten direkt nach, und zwar dadurch, daß er einen Blutstropfen auf einem mit einer dünnen Schichte einer etwas modifizierten Agarlösung beschickten Objektträger beobachtete, und fand, daß die Beweglichkeit der Lymphocyten eine bedeutend geringere sei als die der Leukocyten. *Rosin* und *Bibergeil* bestätigten diesen Befund.



Almkvist glaubt, daß die lymphoiden Elemente, welche man im entzündlich veränderten Gewebe findet, auch durch Auswanderung aus den Blutgefäßen sich erklären lassen, und stützt sich auf folgenden Versuch, durch welchen er die Ansicht zu entkräften glaubt, daß die lymphoiden Zellen im Gewebe selbst aus fixen Zellen entstehen. Er injizierte von einer Diphtheriekultur. welche mit dem Serum eines mit Pseudodiphtherie vorbehandelten Tieres gemischt war, eine gewisse Menge in die Peritonealhöhle eines Meerschweinchens, entnahm dann mehrmals Flüssigkeit aus der Bauchhöhle, wobei sich zeigte, daß zunächst Leukocyten, aber schon nach 20 bis 40 Minuten Lymphocyten in großer Anzahl in der Flüssigkeit beobachtet werden konnten. Er glaubt, daß die Kürze der Zeit, nach welcher schon Lymphocyten auftraten, die Annahme der Entstehung der lymphoiden Zellen durch Proliferation der fixen Zellen des Peritoneums nicht zulasse, und damit den Beweis erbracht zu haben, daß diese Zellen hämatogenen Ursprunges seien, aktive Emigrationsfähigkeit und chemotaktische Eigenschaften besäßen.

Auch *A. Schlesinger* ist der Ansicht, daß die großen Plasmazellen, welche im entzündlichen Gewebe zu finden sind, aus kleinen Lymphocyten des Blutes entstehen, und erklärt ihre Größe dadurch, daß er annimmt, die Lymphocyten nehmen im Gewebe Plasma auf. Die Plasmazellen von großen Lymphocyten herzuleiten, scheint *A. Schlesinger* wegen des Mangels an großen Lymphocyten im normalen Blute unmöglich.

Derselben Ansicht ist *Marschalko,* während zahlreiche andere Autoren (*Unna, Borst, Marchand, Grawitz, Pappenheim* u. a.) andere Ansichten vertreten, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Da also die Frage, ob die Lymphocyten des Blutes Emigrationsfähigkeit besitzen und insbesonders ein Exsudat zu bilden imstande sind, bisher noch keineswegs endgültig gelöst ist, so möchte ich den in meinem ersten Falle erhobenen Befund kritiklos verzeichnen, daß sich im pleuritischen Exsudate dieser Patientin, welche an Leukämie mit vorwiegend kleinzelliger Lymphocytose litt, absolut keine polynuklearen Elemente, sondern ausschließlich kleine Lymphocyten in reichlicher Menge fanden. Jedenfalls ist diese Beobachtung eine seltene, da, wie schon früher bemerkt, auch in Fällen von Lymphämie gewöhnlich im Exsudate einer interkurrenten Eiterung polynukleare Eiterzellen zu finden sind, wie dies auch im meinem zweiten Falle beobachtet wurde.

Wenn nun gerade dieser letztere, der Regel entsprechende Fall der Ansicht nicht widerspricht, daß der durch die verschiedenen Um-



stände stark geschwächte Organismus außer den polynuklearen Exsudatzellen eine größere, absolute polynukleare Leukocytose nicht aufzubringen vermag, könnte für den vereinzelten Fall, wenn überhaupt man den hämatogenen Ursprung des Exsudates voraussetzt, die Annahme Platz greifen, daß selbst die zur Bildung des Exsudates nötige Menge von polynuklearen Elementen und ihren Vorstufen in den Blutbildungsstätten nicht vorhanden ist, weshalb die reichlich vorhandenen Lymphocyten gleichsam vikariierend eintreten.

Wenn ich nun die mir wahrscheinliche Erklärung der Wirkung, welche interkurrente Infektionskrankheiten auf die Leukämie ausüben, zusammenfasse, so möchte ich zunächst hervorheben, daß die Kombination von Leukolyse und Leukotaxis (im Sinne der gewöhnlichen Leukocytose) schon dadurch gestützt erscheint, daß, wie *Horbaczewski* nachwies, die Leukocytose stets mit vermehrter Ausscheidung von Xanthinbasen und Harnsäure einhergeht, was, wie schon früher bemerkt, als Symptom der Leukolyse anzusehen ist. *Löwit* hält die Leukolyse für das Primäre, die Leukocytose für das Sekundäre und erklärt dementsprechend beispielsweise die Verdauungsleukocytose dadurch, daß durch die Resorption von Peptonen zunächst eine Leukolyse eintritt, welche ihrerseits eine starke Neubildung weißer Blutzellen in den Blutbildungsstätten und ihre Ausfuhr ins Blutgefäßsystem anrege. Ebenso läßt *Löwit* der entzündlichen Leukocytose eine durch Bakterienproteine hervorgerufene Leukolyse vorangehen, welche die Leukocytose hervorruft.

Ist nun diese Ansicht, daß gewisse Bakterieninvasionen im normalen Organismus Leukolyse und Leukocytose erzeugen, sehr wahrscheinlich, so ist es nur konsequent, denselben Vorgang auch bei Leukämikern anzunehmen, zumal sich diese Annahme bei genauer Beurteilung der einschlägigen Beobachtungen als am plausibelsten ergibt. Es bliebe demnach bloß übrig, eine Erklärung dafür zu geben, warum gerade bei Leukämikern eine absolute polynukleare Leukocytose nicht zustande kommt, und diese Ursachen können wohl nur in der verminderten Leistungsfähigkeit der Blutbildungsstätten gesucht werden, indem es leicht einzusehen ist, daß diese Organe, welche in normalen Individuen zur Zeit einer Bakterieninvasion die erforderliche Vermehrung der Zellproduktion übernehmen, die gleiche Tätigkeit zu entfalten nicht imstande sind, wenn sie selbst durch langdauernde Krankheit in ihrer normalen Produktionsfähig-



keit geschwächt sind. Es wäre dies beispielsweise der Funktion des Herzens zu vergleichen, welches in gesundem Zustande während einer Pneumonie die notwendige Mehrleistung leicht übernimmt, durch chronischen Alkoholismus geschwächt unter den gleichen Anforderungen erlahmt. Außerdem erscheint es mir nicht unwahrscheinlich, daß bei der unter solchen Verhältnissen stark eingeschränkten Leukocytenproduktion die Bildung eines Exsudates aus den weißen Blutzellen schon ziemlich bedeutent ins Gewicht fällt und die Leukocytose im Blute beeinträchtigt.

Im Anschlusse daran möchte ich kurz die praktisch wichtige Frage streifen, ob bei Leukämie interkurrente Infektionskrankheiten respektive leukotaktische Mittel einen therapeutischen Erfolg erhoffen lassen. In den meisten Fällen beobachtet man trotz des Rückganges der leukämischen Symptome eine Verschlimmerung des Allgemeinbefindens, und nur wenige Autoren wollen eine tatsächliche Besserung gesehen haben.

Am weitesten, vielleicht zu weit, geht in dieser Beziehung *Kraus*, welcher in seinem Falle die Leukämie als durch die interkurrente Pneumonie »geheilt« betrachtet, weil nach dem noch während der Infektionskrankheit eingetretenen Tode im Knochenmarke keine Veränderungen mehr gefunden werden konnten, welche auf Leukämie hingedeutet hätten. Dieser Anschauung soll nur entgegengehalten werden, daß wir, so lange der Leukämieerreger und dessen Nachweis nicht bekannt ist, aus unseren diesbezüglichen, relativ noch groben anatomischen und histologischen Untersuchungen die Heilung einer lange Zeit sicher bestehenden Leukämie nicht diagnostizieren können, wenn wir nicht auch klinisch nach Zurücktreten der interkurrenten Erkrankung ein Andauern der »Heilung« zu konstatieren imstande sind.

Wichtiger wären die Fälle *Quinckes*, welcher durch Tuberkulininjektionen neben der Verringerung der leukämischen Symptome auch eine Besserung im Allgemeinbefinden erzielte, doch fehlen bezüglich dieser Fälle genaue Angaben.

Goldscheider erklärt hingegen, daß er bei seinen therapeutischen Versuchen trotz der Abnahme der leukämischen Symptome keine Heilung, aber nicht einmal eine wesentliche Besserung im Befinden beobachten konnte. *Lichtheim* meint, daß die Verschlechterung des Allgemeinbefindens trotz des Zurückgehens der leukämischen Symptome nicht mit der Änderung der Blutbeschaffenheit, sondern mit der komplizierenden Krankheit zusammenhänge, und glaubt daher, darin keinen Anhaltspunkt zur Behandlung der Leukämie gefunden zu haben.





Theoretisch müßte die Annahme gemacht werden, daß die durch die Infektion respektive durch die leukotaktischen Mittel erzeugte Leukocytose die Ursache der Leukämie paralysiere, wofür weder im positiven noch im negativen Sinne bisher Anhaltspunkte beizubringen sind. Dazu kommt noch, daß in einer Anzahl von Fällen, wie die in dieser Arbeit verwerteten, aus früher besprochenen Gründen eine absolute Leukocytose gar nicht zu erzielen ist, wonach angenommen werden müßte, daß die Veränderungen des Blutbefundes sowie die Verringerung der sonstigen leukämischen Symptome eben nur als ein symtomatisch-therapeutischer Erfolg zu betrachten seien. Nichtsdestoweniger könnte in Anbetracht der ungünstigen Prognose der Leukämie ein therapeutischer Versuch mit irgendeinem der leukotaktischen Mittel gemacht werden, und zwar in der Voraussetzung, daß in noch nicht vorgeschrittenen Fällen einmal eine Leukocytose erzielt würde, welche ihrerseits vielleicht einen Einfluß auf die Ursache der Leukämie auszuüben imstande wäre.

Literatur.

Almkvist, Über die Emigrationsfähigkeit der Lymphocyten. Virchows Archiv. Bd. CLXIX, Heft 1.

Coley, The treatment of inoperable sarcoma with the mixed toxins of erysipelas and bac. prodig. Journ. of the Amer. med. assoc. 1898.

Ebstein, Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1889.

Ehrlich-Lazarus, Die Anämie. Nothnagels Handbuch.

Eisenlohr, Virchows Archiv. Bd. LXXIII, S. 56.

Fränkel, Über akute Leukäme. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1895, Nr. 39.

Francksen, Über die Komplikation der Leukämie mit Tuberkulose. Dissertation. Göttingen 1892.

Freudenstein, Über Fieber und fieberhafte Komplikationen bei perniziöser Anämie und Leukämie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1895.

Fröhlich, Wiener medizinische Wochenschrift. 1893, Nr. 7.

Goldscheider, Diskussion zum Vortrage Fränkels. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1895.

Grawitz, Pathologie des Blutes. 1902.

Heubner, Deutsche medizinische Wochenschrift. 1895, Vereinsbeilage Nr. 27.

Heuck, Virchows Archiv. 1879, Bd. LXXVIII.

Hirschfeld, Sind die Lymphocyten amöboider Bewegung fähig? Berliner klinische Wochenschrift. 1901, S. 1019.

Hirschloff, Über Leukämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. LXII, S. 314.

Horbaczewski, Sitzungsberichte der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften. Wien 1890, Bd. C.



Jaksch, Prager medizinische Wochenschrift. 1896, Nr. 45.

Jünger, Ein Fall von Leukämie komplizirt mit Miliartuberkulose. Virchows Archiv. 1900, Bd. CLXII.

Klemperer, Deutsche medizinische Wochenschrift. 1895, Vereinsbeilage Nr. 27.

Koch und *Petruschky*, Beobachtungen über Erysipelimpfungen am Menschen. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. XXIII.

Körmöczi, Der Einfluß infektiöser Krankheiten auf die Leukämie. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1899, Nr. 47.

Kovács, Zur Frage der Beeinflussung des leukämischen Krankheitsbildes durch komplizierte Infektionskrankheiten. Wiener klinische Wochenschrift. 1893, Nr. 39.

Kraus, Ein durch eine interkurrente Infektionskrankheit als geheilt zu betrachtender Fall von Leukämie. Prager medizinische Wochenschrift. 1899, Nr. 41 und 42.

Kühnau und *Weiß*, Weitere Mitteilung zur Kenntnis der Harnsäureausscheidung bei Leukocytose und Hypoleukämie, sowie zur Pathologie der Leukämie. Zeitschrift für klinische Medizin. 1897, Bd. XXXII.

Lannois und *Regaud*, Archive de méd. expér. 1895.

Lichtheim, Deutsche medizinische Wochenschrift. 1897, Vereinsbeilage, S. 193.

Litten, Diskussion zum Vortrage Fränkels. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1895, Vereinsbeilage Nr. 27.

Marischler, Wiener klinische Wochenschrift. 1896.

Marschalko, Zur Plasmazellenfrage. Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. 1899, Bd. X.

Mosler, Ziemssens Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. 1878, Bd. VIII, S. 182.

Müller, Über Lymphämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1892. Bd. L.

Müller, Zur Leukämiefrage. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1891, Bd. XLVIII.

Neumann, Ein Fall von Leukämie mit Erkrankung des Knochenmarkes. Archiv für Heilkunde. 1872.

Ortner, Wiener klinische Wochenschrift. 1890, Nr. 43.

Pal, Jahrbuch der Wiener Krankenanstalten. 1896.

Pappenheim, Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellungen. Zeitschrift für klinische Medizin. 1900, Bd. XXXIX.

Pappenheim, Neuere Streitfragen aus dem Gebiete der Hämatologie. Zeitschrift für klinische Medizin. 1902, Bd. XLVII, Heft 3 und 4.

Pinkus, Die lymphatische Leukämie. Nothnagels Handbuch.

Pollitzer, Beiträge zur Lehre von der Leukämie. Wiener klinische Rundschau. 1899, Nr. 13 und 14.

Quincke, Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Heidelberg. 1889.

Quincke, Leukämie und Miliartuberkulose. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1902, Bd. LXXIV, Heft 5 und 6.

Rebitzer, Prager medizinische Wochenschrift. 1892.

Richter, Deutsche medizinische Wochenschrift. 1895, Vereinsbeilage Nr. 27.

Roth, Contribution à l'étude de la leukämie et de ses complications. Thèse. Genève 1895.



Schlesinger, Über Plasmazellen und Lymphocyten. Virchows Archiv. Bd. CLXIX, Heft 3.

Schwarz, Demonstration in der Gesellschaft für innere Medizin in Wien. 1902.

Stintzing, Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Heidelberg. 1889.

Thorsch, Zur Lehre von der Beeinflussung des leukämischen Krankheitsbildes der akuten Infektionskrankheiten. Wiener klinische Wochenschrift. 1896, Nr. 20.

Türk, Klinische Untersuchungen und das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. 1898.

Whipham, zitiert nach Jahresbericht der gesamten Medizin. 1879, II.

Wolff, Über Mastzellen in Exsudaten. Ein Beitrag zur Frage der aktiven Lymphocytose. Münchener medizinische Wochenschrift. 1902, Nr. 6.



Weitere Beobachtungen über die Mengen des im Blute des kranken Menschen sich vorfindenden Harnstoffes.

Von

Prof. Dr. R. v. Jaksch

(Prag).

(Hierzu 2 Tabellen im Texte.)

Jüngst[1]) habe ich eine Reihe von Beobachtungen, 20 an Zahl, über die Mengen des im Blute kranker Menschen sich vorfindenden Harnstoffes veröffentlicht.

Nachdem die Anzahl der Beobachtungen relativ gering ist, nachdem weiter das Material nicht immer zu haben ist, da ich es nicht für angemessen halte, einem Individuum zu Versuchszwecken Blut zu entziehen, es daher vom Zufalle abhängt, bis Fälle vorkommen, bei welchen die genau präzisierten[2]) modernen Indikationen zur Vornahme der Blutentziehung zu stellen sind, ein solches Material aber immerhin ein seltenes ist, scheint es mir nicht zwecklos, die Beobachtungen, welche ich seit Abschluß der ersten Mitteilung gesammelt habe, zu veröffentlichen, um so mehr, als dadurch die erste Reihe der Beobachtungen erweitert und ergänzt wird.

Mein Material umfaßt 24 weitere Beobachtungen.

Das Vorgehen war genau dasselbe, wie ich es an dem oben erwähnten Orte ausführlich mitteilte, nur habe ich bei dieser Versuchsreihe, um noch genauere Resultate zu erzielen, vom Versuche 3 an auch die durch den Zusatz des Kalkes bedingten Verdünnungen des Untersuchungsobjektes, also des Blutes und des Blutserums, mit berücksichtigt, wodurch eine etwas langweilige Rechnung dem Vorgehen angegliedert, die Genauigkeit der Bestimmungen jedoch erhöht wird.

1. Fall. 19. November 1901. Tumor der Lunge und des Mediastinums, hochgradige Cyanose. Das Blut wird mittels Aderlasses gewonnen. 215 *cm*³ des Blutes werden mit 860 *cm*³ Phosphorwolfram-

[1]) *v. Jaksch*, Festschrift für Herrn *v. Leyden*. I., Sonderabdruck, 1902.

[2]) *v. Jaksch*, Prager medizinische Wochenschrift, **19**, 413, 428, 438, 453, 1894.



säure-Salzsäure versetzt, eine Probe des Filtrates wird mit Phosphorwolframsäure-Salzsäure vermengt, gibt nach 24 Stunden keinen Niederschlag mehr.

Je 100 cm^3 des Filtrates werden dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen.

Bei der ersten Bestimmung werden von den vorgelegten 10 cm^3 $^1/_4$-Normalschwefelsäure 8·8 cm^3, bei der zweiten 8·9 cm^3 wiedergefunden, daher im Mittel 1·15 cm^3 verbraucht.

Je 100 cm^3 des Filtrates entsprechen 20 cm^3 Blutes, es wurden demnach in 20 cm^3 Blut 0·004025 *g* Stickstoff gefunden, welcher dem Harnstoffe entstammte; es enthielt demnach das Blut 0·020125% Harnstoffstickstoff = 0·0431 *g* Harnstoff.

Je 100 cm^3 des gleichen Filtrates wurden dem *Kjeldahl*-Verfahren unterworfen.

Von den vorgelegten 30 cm^3 $^1/_4$-Normalschwefelsäure werden in beiden Versuchen 2·4 cm^3 verbraucht, daher enthielt das Blut 0·0420% stickstoffhaltige, nicht durch Phosphorwolframsäure fällbare Substanz, davon bestanden 0·0219 *g* nicht aus Harnstoff, daher 47·92% aus Harnstoff.

Der Versuch ergab: Das Blut enthielt 0·0431% Harnstoff, nur 47·92% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanz bestehen aus Harnstoff.

2. Fall. 26. November 1901. Sepsis.

Das Blut wird mittels Aderlaß gewonnen. 147 cm^3 werden mit 588 cm^3 des Phosphorwolframsäure-Salzsäuregemisches versetzt, eine Probe des Filtrates gibt mit dem Reagens nach 24 Stunden keinen Niederschlag mehr.

Je 100 cm^3 des Filtrates werden dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen.

Bei der ersten Bestimmung werden von den vorgelegten 10 cm^3 $^1/_4$-Normalschwefelsäure 9·2 cm^3, bei der zweiten 9·1 cm^3 wiedergefunden, daher im Mittel 0·85 cm^3 zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks verbraucht.

Es wurden demnach in 20 cm^3 Blutes, welcher Menge die angewandten 100 cm^3 Filtrat entsprechen, 0·002975 *g* Stickstoff gefunden, entsprechend 0·014925% Harnstoffstickstoff = 0·031984275% Harnstoff.

Je 100 cm^3 des gleichen Filtrates werden dem *Kjeldahl*-Verfahren unterworfen.

Von der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure werden in beiden Versuchen 1·2 cm^3 verbraucht. 20 cm^3 Blut enthielten daher 0·00420 *g* stickstoffhältige, nicht durch Phosphorwolframsäure fällbare Substanz, 100 cm^3 Blut 0·0210 *g* einer derartigen Substanz.



Der Versuch ergab: Das Blut enthielt 0·03198% Harnstoff, von der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanz bestehen 71·071% aus Harnstoff.

3. Fall. 5. Jänner 1902. Lobäre rechtsseitige Pneumonie, akute Nierenentzündung.

Das Blut wird durch einen Aderlaß gewonnen.

97 cm^3 Blut werden mit 388 cm^3 des Phosphorwolframsäure-Salzsäuregemisches versetzt. In 485 cm^3 dieses Gemisches sind 97 cm^3, folglich in 300 cm^3 Filtrat 60 cm^3 Blut enthalten; nach Kalkzusatz beträgt das Volumen 302·5 cm^3, von diesem werden 50 cm^3 in gewöhnlicher Weise verarbeitet, welche 9·91735 cm^3 Blut entsprechen.

Bei der Bestimmung nach *Schöndorff* werden von der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure per 20 cm^3 im ersten Versuche 1·2 cm^3, im zweiten 1·3 cm^3, im Mittel 1·25 cm^3 verbraucht. Es enthielten 9·91735 cm^3 Blut 0·004375 g, daher 10 cm^3 0·004411 g, 100 cm^3 Blut 0·04411 g Harnstoffstickstoff = 0·09452773 g Harnstoff.

Je 50 cm^3 Filtrat, entsprechend 9·91735 cm^3 Blut, werden dem *Kjeldahl*-Verfahren unterworfen.

Im ersten Versuche werden 1·6 cm^3, im zweiten 1·7 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht, im Mittel demnach 1·65 cm^3.

Es enthielten 9·91735 cm^3 Blut 0·005775 g Stickstoff, welcher durch Phosphorwolframsäure n i c h t fällbar ist, daher 100 cm^3 Blut 0·0582 g.

Der Versuch ergab: Das Blut enthielt 0·0945% Harnstoff, von der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanz bestehen 75·76% aus Harnstoff.

4. Fall. 22. Jänner 1902. Chronische Lungentuberkulose, allgemeine Amyloidose.

210 cm^3 durch einen Aderlaß gewonnenen Blutes werden mit 840 cm^3 des Phosphorwolframsäure-Salzsäuregemisches versetzt; eine Probe des Filtrates gibt mit diesem Reagenz nach 24 Stunden keinen Niederschlag.

1050 cm^3 des Gemisches enthalten 210 cm^3 Blut, 690 cm^3 Filtrat 138 cm^3 Blut, nach Kalkzusatz beträgt das Volumen des Filtrates 700 cm^3; je 20 cm^3 Filtrat werden dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen. In der ersten Bestimmung werden 0·1 cm^3, in der zweiten 0·2 cm^3, im Mittel 0·15 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht.

Es enthalten demnach 20 cm^3 Filtrat, entsprechend 3·942857 cm^3 Blut, 0·000525 g Harnstoffstickstoff, 100 cm^3 Blut enthalten demnach 0·01331 g Harnstoffstickstoff, entsprechend 0·02852333 g Harnstoff.

Da mit Rücksicht auf die geringe Menge des angewandten Filtrates diese Zahlen nicht verläßlich erschienen, wurde nochmals ein dritter Versuch mit 100 cm^3 des Filtrates ausgeführt.



Es entsprechen diese 100 cm^3 Filtrat 19·71428 cm^3 Blut; von der vorgelegten Menge $^1/_4$-Normalschwefelsäure wurden 0·7 cm^3 verbraucht. 19·71428 cm^3 Blut enthielten 0·00245 g Harnstoffstickstoff, 100 cm^3 0·012427 g Harnstoffstickstoff, entsprechend 0·026631061 g Harnstoff.

Im Mittel aus diesen drei Bestimmungen ergibt sich, daß 100 cm^3 Blut 0·0130103 g Harnstoffstickstoff enthielten, welche entsprechen 0·0278810729 g Harnstoff.

Je 100 cm^3 Filtrat, entsprechend 19·714328 cm^3 Blut, werden dem *Kjeldahl*-Verfahren unterworfen. In beiden Versuchen wird 1 cm^3 der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure verbraucht. 19·71428 cm^3 Blut enthalten demnach 0·0035 g durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff, in 100 cm^3 sind demnach 0·017753 g derartigen Stickstoffes enthalten.

Der Versuch ergab: Das Blut enthielt 0·0279% Harnstoff, 73·29% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanz bestehen aus Harnstoff.

5. Fall. Chronischer Hydrokephalus.

Durch einen Aderlaß wird bei der vollkommen bewußtlos mit schweren Atemstörungen eingebrachten Frau Blut entnommen.

141 cm^3 Blut werden mit 564 cm^3 des Phosphorwolframsäure-Salzsäuregemisches versetzt, 460 cm^3 des Filtrates werden weiter verarbeitet, sie entsprechen 92 cm^3 Blut. Nach Kalkzusatz beträgt das Volumen 470 cm^3; es werden 100 cm^3 Filtrat, entsprechend 19·57446 cm^3 Blut, dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen. Im ersten Versuche werden 1·4 cm^3, im zweiten 1·6 cm^3, im Mittel 1·5 cm^3 der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure verbraucht.

19·57446 cm^3 Blut enthalten demnach 0·00525 g Harnstoffstickstoff, 100 cm^3 0·02682 g Harnstoffstickstoff, entsprechend 0·05747526 g Harnstoff.

Je 50 cm^3 Filtrat, entsprechend 9·78723 cm^3 Blut, werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen.

In beiden Versuchen wird 1 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. 9·78723 cm^3 Blut enthalten 0·0035 g durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff, 100 cm^3 Blut 0·03576 g.

Der Versuch ergab: Das Blut enthielt 0·0575 g Harnstoff. 75·00% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz bestehen aus Harnstoff.

6. Fall. Krupöse Pneumonie, hochgradige Cyanose und Dyspnoe.

Es werden 385 cm^3 Blut mit 1540 cm^3 des Phosphorwolframsäure-Salzsäuregemisches vermengt. 705 cm^3 Filtrat, welche 141 cm^3 Blut entsprechen, werden weiter verarbeitet. Nach Kalkzusatz beträgt das Volumen 715 cm^3. 100 cm^3 dieses Filtrates, welche 19·72027 cm^3 Blut entsprechen, werden dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen. Im ersten Versuche



werden 2·8 cm^3, im zweiten 2·9 cm^3, im Mittel 2·85 cm^3 der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure verbraucht.

Es enthalten 19·72027 cm^3 Blut 0·09975 *g* Harnstoffstickstoff, 100 cm^3 0·05058 *g* = 0·10839 *g* Harnstoff.

100 cm^3 Filtrat werden dem Verfahren von *Kjeldahl* unterworfen. Im ersten Versuche werden 2·8 cm^3, im zweiten 2·9 cm^3, im Mittel 2·85 cm^3 der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure verbraucht.

Es enthalten 19·7202 cm^3 Blut 0·09975 *g* durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff, daher 100 cm^3 0·05058 *g*. Wir erhalten demnach das gleiche Resultat wie bei der Bestimmung des Harnstoffes, d. h. also, der gesamte durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare Stickstoff besteht aus Harnstoff.

Resultat: Das Blut enthält 0·1084% Harnstoff; 100%, also die gesamte Menge des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes, besteht aus Harnstoff.

7. Fall. 14. Februar 1902. Nephritis, chronische Urämie. Gefrierpunkt des Blutes —0·68° C *(Hocke)*.

166 cm^3 Blut werden mit 664 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt; eine Probe des Filtrates ergibt nach 24 Stunden keinen Niederschlag mit diesem Reagenz.

Es resultieren 560 cm^3 Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 570 cm^3 beträgt. 100 cm^3 des Filtrates, welche 19·649122 cm^3 Blut entsprechen, werden dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen. Im ersten Versuche werden 7·7 cm^3, im zweiten 7·5 cm^3, im Mittel 7·6 cm^3 der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure verbraucht.

Es enthielten 19·649122 cm^3 Blut 0·02660 *g*, daher 100 cm^3 0·1354 *g* Harnstoffstickstoff = 0·2901 *g* Harnstoff.

Je 100 cm^3 Filtrat werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen.

In beiden Versuchen werden 10 cm^3 der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure verbraucht.

19·6364 cm^3 Blut enthalten 0·0350 *g* Stickstoff, demnach 100 cm^3 0·178125 *g* Stickstoff.

65 cm^3 Blutserum werden mit 260 cm^3 Phosphorwolframsäure versetzt und in gewohnter Weise vorgegangen. Es resultieren 205 cm^3, nach Kalkzusatz 210 cm^3 Filtrat.

20 cm^3 dieses Filtrates, welche 3·904761 cm^3 Blutserum entsprechen, werden dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen.

In beiden Versuchen werden 2·3 cm^3 der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure verbraucht. 3·908761 cm^3 enthalten 0·00805 *g*, 100 cm^3 Blutserum enthalten 0·206158 *g* Harnstoffstickstoff, welche 0·441796594 *g* Harnstoff entsprechen.



450 cm^3 Filtrat, entsprechend 9·761904 cm^3 Blutserum, werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen.

Im ersten Versuche werden 5·5 cm^3, im zweiten 5·7 cm^3, im Mittel 5·6 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. 9·761904 cm^3 Blutserum enthalten 0·01960 g Stickstoff, 100 cm^3 demnach 0·200780 g.

Der Versuch hat ergeben: Das Blut enthielt 0·2901 g Harnstoff; 76·00% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz bestanden aus Harnstoff. Das Blutserum enthielt 0·4418 g Harnstoff. Der gesamte nicht fällbare Stickstoff bestand aus Harnstoff. Das geringe Minus an Gesamtstickstoff im Serum. welches durch Phosphorwolframsäure nicht fällbar war, gegenüber dem Harnstoffstickstoff (— 0·005378 g) findet in Versuchsfehlern seine Erklärung.

8. Fall. 18. Februar 1902. Hydronephrose. Blut entnommen durch blutige Schröpfköpfe.

Es werden 34 cm^3 Blut mit 136 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure vermengt. Es resultieren 110 cm^3 Filtrat. Nach dem Kalkzusatze beträgt das Volumen 115 cm^3, welche 2 cm^3 Blut entsprechen.

Je 15 cm^3 dieses Filtrates, welche 2·869565 cm^3 Blut entsprechen, werden dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen. In beiden Versuchen werden 0·3 cm^3 von den vorgelegten 10 cm^3 $^1/_4$-Normalschwefelsäure verbraucht. Es enthalten 2·869565 cm^3 Blut 0·00105 g Harnstoffstickstoff, 100 cm^3 demnach 0·03659 g Harnstoffstickstoff = 0·07841237 g Harnstoff.

Bei der Bestimmung nach *Kjeldahl* erhalten wir das gleiche Resultat. Von je 15 cm^3 Filtrat = 2·869565 cm^3 Blut werden desgleichen je 0·3 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht.

Es enthalten demnach 100 cm^3 Blut 0·0365 g durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff.

Der Versuch ergab: Das Blut enthält 0·0784 g Harnstoff, der gesamte, durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare Stickstoff besteht aus Harnstoff.

9. Fall. 17. Februar 1902. Meningitis suppurativa. Aderlaßblut.

250 cm^3 Blut werden in bekannter Weise mit 1000 cm^3 Phosphorwolframsäure versetzt. Es resultieren 580 cm^3 Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 590 cm^3 beträgt.

In 590 cm^3 sind demnach 116 cm^3 Blut enthalten, in je 50 cm^3 Filtrat, welche dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen werden, 9·830508 cm^3 Blut. Im ersten Versuche werden 0·4 cm^3, im zweiten 0·5 cm^3, im Mittel 0·45 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. 9·830508 cm^3 Blut enthalten 0·001575 g Harnstoffstickstoff, 100 cm^3 0·016021 g = 0·034333003 g Harnstoff.

Je 100 cm^3 des gleichen Filtrates, entsprechend 19·661016 cm^3 Blut, werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. In beiden Versuchen werden 1·3 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht.



Es enthalten 19·661016 *cm*³ Blut 0·00455 *g* durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff, 100 *cm*³ 0·023142 *g* Stickstoff. 69·229107% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz bestehen aus Harnstoff.

Es werden 120 *cm*³ Blutserum mit 480 *cm*³ Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt.

410 *cm*³ dieses Filtrates entsprechen 82 *cm*³ Blut. Nach Kalkzusatz beträgt das Volumen 415 *cm*³, und je 50 *cm*³ dieses Filtrates entsprechen 9·879518 *cm*³ Blutserum. In beiden Versuchen werden 0·5 *cm*³ der vorgelegten Schwefelsäure verbraucht.

Es enthalten 9·879518 *cm*³ Blutserum 0·00175 *g*, daher 100 *cm*³ Blutserum 0·017733 *g* Harnstoffstickstoff = 0·038001819 *g* Harnstoff.

In gleicher Weise wird bei der Bestimmung nach *Kjeldahl* vorgegangen.

Im ersten Versuche wird 0·8 *cm*³, im zweiten 1·0 *cm*³, im Mittel 0·9 *cm*³ der vorgelegten Säure verbraucht.

9·879518 *cm*³ Blutserum enthalten 0·00315 *g* durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren Stickstoff, daher 100 *cm*³ 0·031884 *g* Stickstoff. 55·617237% der Substanz bestehen aus Harnstoff.

Der Versuch hat ergeben: Im Blute sind 0·0343% Harnstoff enthalten, 69·23% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanz bestehen aus Harnstoff.

Im Blutserum sind 0·0379% Harnstoff enthalten, 55·62% der durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren Substanz bestehen aus Harnstoff.

10. Fall. 23. Februar 1902. Miliare Tuberkulose, Blut durch einen Aderlaß gewonnen.

93 *cm*³ Blut werden mit 372 *cm*³ Phosphorwolframsäure-Salzsäure vermengt. In 465 *cm*³ der Mischung sind 93 *cm*³ Blut enthalten. 315 *cm*³ Filtrat enthalten 63 *cm*³ Blut, nach Kalkzusatz beträgt das Volumen 320 *cm*³. Es werden zur Harnstoffbestimmung nach *Schöndorff* je 50 *cm*³ Filtrat verwendet, welche 9·84375 *cm*³ Blut entsprechen. In beiden Versuchen werden je 0·5 *cm*³ der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten 9·84375 *cm*³ Blut 0·00175 *g* Harnstoffstickstoff, 100 *cm*³ demnach 0·017777 *g* = 0·03809611 *g* Harnstoff.

Je 50 *cm*³ des gleichen Filtrates werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. Im ersten Versuche werden 0·8 *cm*³, im zweiten 0·7 *cm*³, im Mittel 0·75 *cm*³ der vorgelegten Säure verbraucht.

9·84375 *cm*³ Blut enthalten 0·002625 *g* durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff, daher 100 *cm*³ 0·026666 *g*. 66·605416% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz bestanden aus Harnstoff.



100 cm^3 Blutserum werden mit 400 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäuremischung versetzt.

Es resultieren 330 cm^3 Filtrat, welche 66 cm^3 Blutserum entsprechen. Nach Kalkzusatz beträgt das Volumen 335 cm^3. Es werden je 50 cm^3 Filtrat in dem Verfahren nach *Schöndorff* verwendet, welche 9·850746 cm^3 Blutserum entsprechen. Im ersten Versuche werden 0·5 cm^3, im zweiten 0·4 cm^3, im Mittel 0·45 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht.

Es enthalten 9·8507 cm^3 Blutserum 0·001575 g Harnstoffstickstoff, 100 cm^3 Blutserum 0·015988 g, daher 0·034262284 g Harnstoff.

Je 50 cm^3 des gleichen Filtrates, entsprechend 9·850788 g Blutserum, werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen.

Ein Versuch geht verloren, im zweiten werden 0·6 cm^3 der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure verbraucht. Es enthalten 9·850746 cm^3 Blutserum 0·00210 g durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff, daher 100 cm^3 Blut 0·021420 g. Es bestanden demnach 74·640522% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanz aus Harnstoff.

Der Versuch hat ergeben: Das Blut enthält 0·03810% Harnstoff. 66·67% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanz bestanden aus Harnstoff. Das Blutserum enthält 0·0343 g Harnstoff. 74·64% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanz bestanden aus Harnstoff.

11. Fall. 5. März 1902. Nephritis chronica, keine Urämie. Blut durch einen Aderlaß gewonnen.

110 cm^3 Blut werden mit 440 cm^3 Phosphorwolframsäure vermengt. In 550 cm^3 der Mischung sind demnach 110 cm^3 Blut enthalten. 380 cm^3 Filtrat enthalten 76 cm^3 Blut, nach Kalkzusatz beträgt das Volumen 385 cm^3. Es werden zur Harnstoffbestimmung je 50 cm^3 Filtrat verwendet, welche 9·870129 cm^3 Blut entsprechen. Im ersten Versuche werden 0·6 cm^3, im zweiten 0·5 cm^3, im Mittel 0·55 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. 9·870129 cm^3 Blut enthalten 0·001925 g Harnstoffstickstoff, daher 100 cm^3 0·019503 g = 0·041794929 g Harnstoff. Je 50 cm^3 des Filtrates werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. Im ersten Versuche werden 0·7 cm^3, im zweiten 0·9 cm^3, im Mittel 0·8 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. 9·870129 cm^3 Blut enthielten im zweiten Filtrate 0·0028 g Stickstoff, daher 100 cm^3 0·028368 g. 68·75% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz bestanden aus Harnstoff.

124 cm^3 Blutserum werden mit 496 cm^3 Phosphorwolframsäure vermengt. Es resultieren 475 cm^3 Filtrat, welches nach Kalkzusatz 485 cm^3 beträgt. In 485 cm^3 Filtrat sind 95 cm^3 Blutserum enthalten. In je 50 cm^3 Filtrat, welche zur Harnstoffbestimmung verwendet werden, sind 9·793814 cm^3 Blutserum enthalten. Im ersten Versuche werden 0·6 cm^3, im zweiten 0·8 cm^3, im Mittel 0·7 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. 9·793814 cm^3 Blutserum enthalten 0·00245 g Harnstoffstickstoff, in 100 cm^3 sind 0·025015 g Harnstoffstickstoff = 0·053607145 g Harnstoff enthalten.



Je 100 cm^3 des Filtrates werden dem Verfahren von *Kjeldahl* unterworfen. Im ersten Versuche werden 1·7 cm^3, im zweiten 1·9 cm^3, im Mittel 1·8 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. 100 cm^3 Filtrat entsprechen 19·587628 cm^3 Blutserum. Es enthalten 19·587628 cm^3 Blutserum im Filtrate II 0·0630 g Stickstoff, daher 100 cm^3 0·032163 g. 77·775705% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz bestehen aus Harnstoff.

Der Versuch ergibt: Das Blut enthält 0·0418%, das Blutserum 0·054% Harnstoff. 68·75% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz des Blutes, 77·76% des Blutserums bestehen aus Harnstoff.

12. Fall. 19. April 1902. Rechtsseitige Pneumonie, chronische Nephritis, frische Endokarditis. Es werden durch einen Aderlaß 650 cm^3 Blut entnommen.

Bei dieser Beobachtung gingen die Aufzeichnungen verloren; nur die Resultate konnte ich auffinden.

In 100 cm^3 Blut wurden 0·12254 g Harnstoffstickstoff = 0·26260322 g Harnstoff, im Blutserum 0·12490 g Harnstoffstickstoff = 0·26766070 g Harnstoff gefunden. Im Blutserum waren 0·13827 g durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare stickstoffhaltige Substanz enthalten. 90·330512% der im Serum enthaltenen stickstoffhaltigen Substanz bestanden aus Harnstoff.

13. Fall. 5. Mai 1902. Kohlenoxydvergiftung. Das Blut wurde durch einen Aderlaß gewonnen.

115 cm^3 Blut werden mit 460 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt; es resultieren 420 cm^3 Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 425 cm^3 beträgt und 84 cm^3 Blut entspricht, je 40 cm^3 des Filtrates, welche bei den Bestimmungen nach *Schöndorff* und *Kjeldahl* Verwendung finden, entsprechen 7·905882 cm^3 Blut.

Bei der Bestimmung nach *Schöndorff* werden in beiden Versuchen je 0·5 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. 7·905882 cm^3 Blut enthalten 0·00175 g Harnstoffstickstoff. 100 cm^3 enthalten 0·022135 g Harnstoffstickstoff = 0·047435303 g Harnstoff. Bei dem *Kjeldahl*-Verfahren werden in beiden Versuchen 0·7 cm^3 der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure verbraucht.

Es enthalten 7·905882 cm^3 Blut im Filtrate II 0·00245 g Stickstoff, 100 cm^3 Blut enthalten im Filtrate II 0·030989 g Stickstoff. 71·428571% des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes bestehen aus Harnstoff.

124 cm^3 Blutserum werden mit 496 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure vermengt. Es resultieren 480 cm^3 Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 485 cm^3 beträgt. 485 cm^3 Filtrat entsprechen 96 cm^3 Blutserum, 40 cm^3 Filtrat, jene Menge, welche in den Bestimmungen nach *Schöndorff* und *Kjeldahl* Verwendung findet, entsprechen 7·917525 cm^3 Blutserum.



Bei dem Vorgehen nach *Schöndorff* werden in beiden Versuchen 0·5 *cm*³ der vorgelegten Säure verbraucht. 7·917525 *cm*³ Blutserum enthalten 0·00175 *g* Harnstoffstickstoff, 100 *cm*³ Blutserum 0·022102 *g* Harnstoffstickstoff = 0·047364586 *g* Harnstoff.

40 *cm*³ Filtrat, entsprechend 7·917525 *cm*³ Blutserum, werden dem *Kjeldahl*-Verfahren unterworfen. In beiden Versuchen werden 0·7 *cm*³ der vorgelegten Säure verbraucht. 7·017525 *cm*³ Blutserum enthalten im Filtrate II 0·00245 *g* Stickstoff, in 100 *cm*³ des Filtrates II 0·030944 *g* Stickstoff.

Es bestehen daher 71·425801% der durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz des Blutserums aus Harnstoff.

Der Versuch ergab: Das Blut enthält 0·0474 *g*, das Blutserum 0·0474 *g* Harnstoff. 71·43% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz des Blutes, 71·43% des Serums bestehen aus Harnstoff.

14. Fall. 15. Mai 1902. Nephritis chronica, Urämie. Aderlaß. Gefrierpunkt —0·57° C *(Hocke)*.

206 *cm*³ Blut + 824 *cm*³ Phosphorwolframsäure-Salzsäure liefern 680 *cm*³ Filtrat, das Volumen nach Kalkzusatz beträgt 690 *cm*³. 690 *cm*³ Filtrat entsprechen 136 *cm*³ Blut, 100 *cm*³ Filtrat, welche in jedem Versuche verwendet werden, entsprechen 19·710144 *cm*³ Blut. In jedem Versuche werden 1·7 *cm*³ der vorgelegten Säure verbraucht. 19·710144 *cm*³ Blut enthalten 0·00595 *g* Harnstoffstickstoff, daher 100 *cm*³ Blut 0·030187 *g* Harnstoffstickstoff = 0·064690741 *g* Harnstoff. Je 100 *cm*³ Filtrat, entsprechend 19·71014 *cm*³ Blut, werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. Eine Bestimmung geht zugrunde durch Platzen des *Kjeldahl*-Kolbens, bei der zweiten werden 1·7 *cm*³ der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten im Filtrate II 19·710144 *cm*³ Blut 0·00595 *g* Stickstoff.

In 100 *cm*³ sind demnach 0·030187 *g* Stickstoff enthalten, d. h. der gesamte, durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare Stickstoff besteht aus Harnstoff.

114 *cm*³ Blutserum werden mit 456 *cm*³ Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt. Es resultieren 375 *cm*³ Filtrat, auf Kalkzusatz beträgt das Volumen 380 *cm*³. 380 *cm*³ Filtrat enthalten 75 *cm*³ Blutserum, 50 *cm*³ Filtrat, welche in den Bestimmungen Verwendung finden, entsprechen 9·868421 *cm*³ Blutserum. Bei der Bestimmung nach *Schöndorff* wird 1 *cm*³ der vorgelegten Säure verbraucht. 9·868421 *cm*³ Blutserum enthalten 0·0035 *g* Harnstoffstickstoff, 100 *cm*³ demnach 0·035466 *g* Harnstoffstickstoff = 0·06003638 *g* Harnstoff.

Bei dem *Kjeldahl*-Verfahren werden von 50 *cm*³ Filtrat, entsprechend 9·868421 *cm*³ Blutserum, in beiden Versuchen 1 *cm*³ der vorgelegten Säure verbraucht.

Es enthalten im Filtrate II 9·868421 *cm*³ Blutserum 0·0035 *g* Stickstoff, in 100 *cm*³ Blutserum sind 0·035466 *g* Stickstoff enthalten.



Die gesamte Menge des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes besteht aus Harnstoff.

Der Versuch ergibt: Das Blut enthält 0·0647 *g* Harnstoff, das Blutserum 0·0760 *g* Harnstoff. 100%, also die gesamte Menge des im Blute und im Blutserum enthaltenen, durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes, bestehen aus Harnstoff.

15. Fall. 16. Mai 1902. Nephritis chronica, Urämie. Das Blut wird durch einen Aderlaß gewonnen. Gefrierpunkt —0·72° C *(Hocke)*.

174 cm^3 Blut werden mit 696 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäurelösung vermengt. Es resultieren 590 cm^3 Filtrat, welches eiweißfrei ist und dessen Volumen nach Kalkzusatz 600 cm^3 beträgt. In 600 cm^3 Filtrat sind 118 cm^3 Blut enthalten, in je 40 cm^3 Filtrat, welche dem Verfahren nach *Schöndorff* und *Kjeldahl* unterworfen werden, sind 7·86666 cm^3 Blut enthalten.

Bei der Harnstoffbestimmung nach *Schöndorff* werden in beiden Versuchen von den vorgelegten 10 cm^3 $^1/_4$-Normalschwefelsäure 9·4 cm^3 wiedergefunden, daher 0·6 cm^3 zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks verbraucht.

7·8666 cm^3 Blut enthalten demnach 0·0021 *g* Harnstoffstickstoff. In 100 cm^3 Blut sind 0·02669 *g* Harnstoffstickstoff = 0·05719667 *g* Harnstoff enthalten.

Je 40 cm^3 desselben Filtrates werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. Im ersten Versuche werden 0·6 cm^3, im zweiten 0·7 cm^3, im Mittel 0·65 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht.

40 cm^3 des Filtrates II, entsprechend 7·8666 cm^3 Blut, enthalten 0·002275 *g* durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff. Im Filtrate von 100 cm^3 Blut sind 0·02891 *g* solchen Stickstoffes enthalten.

Es besteht demnach im Blute die durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbare Substanz zu 92·32099% aus Harnstoff.

90 cm^3 Blutserum werden mit 360 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure vermengt. Es resultieren 365 cm^3 Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 370 cm^3 beträgt. 370 cm^3 Filtrat entsprechen 73 cm^3 Blutserum. Je 40 cm^3 dieses Filtrates, entsprechend 7·89189 cm^3 Blutserum, werden dem Verfahren nach *Schöndorff* und *Kjeldahl* unterworfen. Bei dem Verfahren nach *Schöndorff* werden in beiden Versuchen 0·6 cm^3 der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure verbraucht. 7·89189 cm^3 Blutserum enthalten 0·0021 *g* Harnstoffstickstoff, in 100 cm^3 Blutserum sind 0·026609 *g* Harnstoffstickstoff = 0·057023087 *g* Harnstoff enthalten. Bei dem Verfahren nach *Kjeldahl* werden in beiden Versuchen 0·7 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten 7·89189 cm^3 Blutserum 0·00245 *g* durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff, daher enthalten 100 cm^3 0·03104 *g*.

Es besteht demnach im Blutserum die durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbare stichstoffhaltige Substanz zu 85·72487% aus Harnstoff.



Der Versuch ergibt: Das Blut enthält 0·0572 *g* Harnstoff, das Blutserum 0·0570 *g*. 92·32% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz des Blutes, 85·73% der gleichen Substanz des Blutserums bestehen aus Harnstoff.

16. Fall. 7. November 1902. Typhus in der vierten Woche, Nephritis, Urämie. Das Blut wird mittelst eines Aderlasses entleert.

200 cm^3 Blut + 800 cm^3 Phosphorwolframsäure liefern ein eiweißfreies Filtrat in der Menge von 610 cm^3, dessen Volumen nach Kalkzusatz 620 cm^3 beträgt. 620 cm^3 Filtrat entsprechen 122 cm^3 Blut, je 100 cm^3 Filtrat entsprechen 19·677403 cm^3 Blut. Bei dem Verfahren nach *Schöndorff* werden in je drei Versuchen im ersten 3·9 cm^3, im zweiten 3·9 cm^3, im dritten 4 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht, im Mittel 3·9333 cm^3. Es enthalten 19·677403 cm^3 Blut 0·01376655 *g* Harnstoffstickstoff, daher 100 cm^3 Blut 0·06996 *g* Harnstoffstickstoff = 0·14992428 *g* Harnstoff.

In je 100 cm^3 Filtrat, entsprechend 19·677403 cm^3 Blut, werden nach dem Verfahren von *Kjeldahl* 0·01435 *g* Stickstoff gefunden, da im ersten Versuche 4 cm^3, im zweiten 4·2 cm^3, im Mittel 4·1 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht wurden.

Es enthielten 100 cm^3 Filtrat vom Filtrate II 0·07292 *g* Stickstoff. 95·94075% der stickstoffhaltigen, durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanz bestanden aus Harnstoff.

100 cm^3 Blutserum werden mit 400 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure vermengt. Es resultieren 345 cm^3 Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 350 cm^3 beträgt. 350 cm^3 Filtrat entsprechen 69 cm^3 Blutserum, 50 cm^3 Filtrat entsprechen 9·85714 cm^3 Blutserum. Dreimal je 50 cm^3 werden dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen. Im ersten Versuche werden 2·5 cm^3, im zweiten 2·6 cm^3, im dritten 2·5 cm^3 der vorgelegten 1/4-Normalschwefelsäure verbraucht, im Mittel 2·5333 cm^3. Es enthalten demnach 9·85714 cm^3 Blutserum 0·00886655 *g* Harnstoffstickstoff.

In 100 cm^3 Blutserum sind 0·08995 *g* Harnstoffstickstoff enthalten = 0·19276285 *g* Harnstoff.

Je 50 cm^3 Filtrat werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen; in beiden Versuchen werden 2·5 cm^3 der vorgelegten 1/4-Normalschwefelsäure verbraucht. 9·85714 cm^3 Blutserum enthalten 0·00910 *g* Stickstoff.

In 100 cm^3 Blutserum sind 0·09231 *g* durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren Stickstoffes enthalten. 97·44339% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz des Blutserums bestehen aus Harnstoff.

Der Versuch ergibt: Im Blute sind 0·1499 *g*, im Blutserum 0·1928 *g* Harnstoff enthalten. 95·94% der im Blute enthaltenen, 97·44% der im Blutserum enthaltenen, durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren Substanz bestehen aus Harnstoff.



17. Fall. 4. November 1902. Diplokokkenpneumonie mit Symptomen einer Nephritis. Das Blut wurde mittelst blutiger Schröpfköpfe gewonnen.

60 cm^3 Blut + 240 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure liefern ein eiweißfreies Filtrat. Es resultieren 223 cm^3 Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 228 cm^3 beträgt. Zur Bestimmung nach *Schöndorff* werden 50 cm^3 Filtrat verwendet, welche 8·150584 cm^3 Blut entsprechen. Von den vorgelegten 10 cm^3 $^1/_4$-Normalschwefelsäure werden im ersten Versuche 0·8 cm^3, im zweiten 1·1 cm^3, im Mittel 0·95 cm^3 zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks verbraucht. Es enthalten demnach 8·150584 cm^3 Blut 0·00325 g Harnstoffstickstoff, in 100 cm^3 Blut sind 0·040794 g Harnstoffstickstoff = 0·087421542 g Harnstoff enthalten.

Je 25 cm^3 dieses Filtrates, entsprechend 4·075292 cm^3 Blut, werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. Im ersten Versuche werden 0·5 cm^3, im zweiten 0·6 cm^3, im Mittel 0·55 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten 4·075202 cm^3 Blut im Filtrate II 0·001925 g Stickstoff, in 100 cm^3 Blut des Filtrates II sind 0·047235 g Stickstoff enthalten. 86·363925% der durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren Substanz bestehen aus Harnstoff.

Der Versuch ergab: Das Blut enthielt 0·0874 g Harnstoff. 86·36% der durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren Substanz bestanden aus Harnstoff.

18. Fall. 29. November 1902. Typische Schrumpfniere, Hypertrophie des linken Ventrikels. Im Sedimente spärliche granulierte Zylinder. Der Kranke zeigt die schwersten urämischen Symptome, weshalb ein Aderlaß ausgeführt wird, mittelst welchem 500 cm^3 Blut entleert werden. Die in der Beobachtungszeit von 48 Stunden entleerte Harnmenge beträgt zirka 500 cm^3 bei einer Dichte von 1·011. Der Gefrierpunkt des Blutes —0·72° C *(Hocke)*. Trotz des Aderlasses treten nach kurzer Zeit wieder schwere urämische Symptome ein und der Kranke erliegt am 30. Dezember seinem Leiden. Die Autopsie bestätigt die Diagnose.

Es wird bloß Blutserum zur Untersuchung verwendet.

132 cm^3 Blutserum werden mit 528 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure vermengt; es resultieren 470 cm^3 eiweißfreies Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 480 cm^3 beträgt.

Zur Bestimmung des Harnstoffes nach *Schöndorff* werden je 100 cm^3 Filtrat verwendet, welche 19·583333 cm^3 Blutserum entsprechen. Von den in beiden Versuchen vorgelegten 15 cm^3 $^1/_4$-Normalschwefelsäure werden 4·1 cm^3 wiedergefunden und 10·9 cm^3 verbraucht. Es enthalten demnach 19·58333 cm^3 Blutserum 0·03815 g Harnstoffstickstoff; in 100 cm^3 Blutserum sind 0·194808 g Harnstoffstickstoff enthalten = 0·417473544 g Harnstoff.

Je 90 cm^3 desselben Filtrates werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. 90 cm^3 Filtrat entsprechen 17·625 cm^3 Blutserum. In beiden Versuchen werden 4·9 cm^3 der vorgelegten Säure wiedergefunden und



daher 10·1 cm^3 verbraucht. 17·625 cm^3 Blutserum enthalten im Filtrate II 0·03535 g Stickstoff; in 100 cm^3 Blutserum des Filtrates II sind 0·200567 g Stickstoff enthalten.

Es besteht demnach die durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbare Substanz zu 97·128640% aus Harnstoff.

Der Versuch ergab: Das Blutserum enthält 0·4175 g Harnstoff. 97·13% der durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren Substanz bestanden aus Harnstoff.

19. Fall. 7. Dezember 1902. Lobäre Pneumonie. Albuminurie und Glukosurie geringen Grades, auch durch die Sektion wird der Fall nicht geklärt.[1] Das Blut wird mittelst Aderlaß entnommen. Erscheinungen von Koma und hochgradige Cyanose ergeben die Indikation dazu.

100 cm^3 Blut mit 400 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure vermengt ergeben 345 cm^3 eiweißfreies Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 350 cm^3 beträgt. 350 cm^3 Filtrat entsprechen 69 cm^3 Blut, 100 cm^3 Filtrat, welche zu den Bestimmungen nach *Schöndorff* Verwendung finden, 19·71428 cm^3 Blut. In beiden Versuchen werden 5·4 cm^3 der vorgelegten Säure zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks verbraucht. 19·71428 cm^3 Blut enthalten 0·0189 g, 100 cm^3 0·095869 g Harnstoffstickstoff = 0·205447267 g Harnstoff. Je 50 cm^3 des gleichen Filtrates, entsprechend 9·857142 cm^3 Blut, werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. 3·1 cm^3 Säure werden verbraucht. Es enthalten 50 cm^3 Filtrat = 9·857142 cm^3 Blut 0·01085 g Stickstoff = 0·110072 g im Filtrate II von 100 cm^3 Blut. Je 25 cm^3 des Filtrates = 4·928571 cm^3, dem gleichen Verfahren unterworfen, verbrauchen 1·6 cm^3 der vorgelegten Säure. Sie enthalten 0·0056 g Stickstoff = 0·113623 g in 100 cm^3 Blut im Filtrate II. Im Mittel aus diesen zwei Versuchen sind im Filtrate II von 100 cm^3 Blut 0·1118475 g Stickstoff enthalten.

Es bestehen demnach 85·714030% der durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren Substanz des Blutes aus Harnstoff.

90 cm^3 Blutserum + 360 cm^3 Phosphorwolframsäure liefern 281 cm^3 eines eiweißfreien Filtrates, dessen Volumen nach Kalkzusatz 286 cm^3 beträgt.

Je 50 cm^3 Filtrat, entsprechend 9·825174 cm^3 Blutserum, werden dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen. Im ersten Versuche werden 3·4 cm^3, im zweiten 3·5 cm^3, im Mittel 3·45 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. 9·825174 cm^3 Blutserum enthalten 0·012075 g, 100 cm^3 Blutserum 0·122898 g Harnstoffstickstoff = 0·263370414 g Harnstoff.

Je 50 cm^3 des gleichen Filtrates werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. Im ersten Versuche wird 3·1 cm^3, im zweiten 3·4 cm^3, im Mittel 3·25 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. 50 cm^3 Blutserum, entsprechend 9·825174 cm^3 Blut, enthalten im Filtrate II 0·011375 g Stickstoff, in 100 cm^3 Blutserum demnach 0·115784 g Stickstoff.

[1]) Siehe Zeitschrift für klinische Medizin. **50, 216, 1903.**



Der Versuch ergibt: Das Blut enthält 0·2054 *g* Harnstoff. 85·71% der durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren Substanz bestehen aus Harnstoff. Das Blutserum enthält 0·2634 *g* Harnstoff. Die gesamte durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbare stickstoffhaltige Substanz besteht aus Harnstoff, also 100%, da das Minus von 0·00714 des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes, welcher im Serum enthalten war, gegenüber dem im Serum enthaltenen Harnstoffstickstoff auf kleine Versuchsfehler zu beziehen ist.

20. Fall. 7. Jänner 1903. Typhus abdominalis, Temperatur 40° C, in dem letzten Stadium. Hochgradige Cyanose gibt die Indikation zur Ausführung des Aderlasses.

160 cm^3 Blut + 640 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure liefern 405 cm^3 eines eiweißfreien Filtrates, dessen Volumen nach Kalkzusatz 410 cm^3 beträgt. Zur Bestimmung des Harnstoffes nach *Schöndorff* werden 100 cm^3 Filtrat verwendet, welche 19·756097 cm^3 Blut entsprechen. In beiden Versuchen werden 6·5 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten 19·756077 cm^3 Blut 0·02275 *g* Harnstoffstickstoff, in 100 cm^3 Blut sind 0·115154 *g* Harnstoffstickstoff = 0·246775022 *g* Harnstoff enthalten.

Je 50 cm^3 dieses Filtrates, entsprechend 9·878048 cm^3 Blut, werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. Im ersten Versuche werden 3·6 cm^3, im zweiten 3·5 cm^3, im Mittel 3·55 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten 9·878048 cm^3 Blut im Filtrate II 0·012425 *g* Stickstoff; im Filtrate II von 100 cm^3 Blut sind 0·125783 *g* Stickstoff enthalten.

91·549732% der durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren Substanz bestehen aus Harnstoff.

74 cm^3 Blutserum — durch Stehen des Blutes im Eisschranke gewonnen, am 9. Jänner 1903 verarbeitet — + 296 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure liefern 250 cm^3 eiweißfreies Filtrat, dessen Volumen auf Kalkzusatz 255 cm^3 beträgt. Zur Bestimmung des Harnstoffes nach *Schöndorff* werden 50 cm^3 Filtrat verwendet, welche 9·803921 cm^3 Blutserum entsprechen. In beiden Versuchen werden 3·6 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten 50 cm^3 Filtrat = 9·803921 cm^3 Blutserum 0·012160 *g* Harnstoffstickstoff.

In 100 cm^3 Blutserum sind 0·128520 *g* Harnstoffstickstoff = 0·27541836 *g* Harnstoff enthalten.

Je 25 cm^3 Filtrat, entsprechend 4·901960 cm^3 Blutserum, werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. In beiden Versuchen werden 1·9 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten im Filtrate II 4·901960 cm^3 Blutserum 0·00665 *g* Stickstoff; im Filtrate II von 100 cm^3 Blut sind 0·135660 *g* Stickstoff enthalten.

Der Versuch ergibt: Das Blut enthält 0·2468 *g*, das Blutserum 0·2754 *g* Harnstoff. 91·55% des durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure

nicht fällbaren Stickstoffes des Blutes, 94·74% der gleichen Substanz des Blutserums bestehen aus Harnstoff.

21. Fall. 17. Jänner 1903. Arteriosklerose, apoplektischer Insult mit schwerem Koma. Das schwere Koma ergibt die Indikation zur Vornahme des Aderlasses.

Zur Bestimmung des Harnstoffes nach *Schöndorff* werden 100 cm^3 Blut mit 400 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure gemengt. Es resultieren 355 cm^3 eiweißfreies Filtrat, dessen Volumen auf Kalkzusatz 360 cm^3 beträgt. Zur Bestimmung des Harnstoffes im Blute werden 100 cm^3 Filtrat verwendet, welche 19·722222 cm^3 Blut entsprechen. In beiden Versuchen werden 2·6 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten 19·722222 cm^3 Blut 0·0091 g Harnstoffstickstoff.

In 100 cm^3 Blut sind 0·04614 g Harnstoffstickstoff = 0·09887802 g Harnstoff enthalten.

50 cm^3 desselben Filtrates, entsprechend 9·861111 cm^3 Blut, werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. Es werden 1·3 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht; demnach enthalten 50 cm^3 Filtrat = 9·861111 cm^3 Blut 0·00455 g Stickstoff, demnach 100 cm^3 0·046140 g. 25 cm^3 des gleichen Filtrates, entsprechend 4·930555 cm^3 Blut, werden desgleichen dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. 0·7 cm^3 der vorgelegten Säure werden verbraucht. Es enthalten 25 cm^3 Filtrat = 4·93055 cm^3 Blut 0·00245 g Stickstoff, demnach 100 cm^3 0·049690 g.

Es ergibt sich als Mittelwert der Stickstoffgehalt vom Filtrate II: 0·047915 g in 100 cm^3 Blut.

Am 19. Jänner werden 70 cm^3 Blutserum mit 280 cm^3 Phosphorwolframsäure vermengt.

Es resultieren 245 cm^3 eiweißfreies Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 250 cm^3 beträgt. Je 50 cm^3 dieses Filtrates, entsprechend 9·8 cm^3 Blutserum, werden dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen. Im ersten Versuche werden 1·7 cm^3, im zweiten 1·8 cm^3, im Mittel 1·77 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten 50 cm^3 Filtrat = 9·8 cm^3 Blutserum 0·006195 g, daher 100 cm^3 0·063214 g Harnstoffstickstoff = 0·135467602 g Harnstoff.

25 cm^3 Filtrat = 4·9 cm^3 Blutserum, dem *Kjeldahl*-Verfahren unterworfen, neutralisieren 0·9 cm^3 der vorgelegten Säure; sie enthalten 0·00315 g Stickstoff, in 100 cm^3 Blutserum sind daher 0·064285 g Stickstoff enthalten. Ein Versuch mit 50 cm^3 Filtrat ergibt ein ungenaues Resultat.

Der Versuch zeigt: Das Blut enthält 0·0989 g Harnstoff, das Blutserum 0·1355 g Harnstoff. 96·30% der durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz des Blutes, 98·33% der gleichen Substanz des Blutserums bestehen aus Harnstoff.

22. Fall. 27. Jänner 1903. Kohlenoxydvergiftung, leichter Fall.

100 cm^3 Blut + 536 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure liefern 490 cm^3 Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 495 cm^3 beträgt.



Zur Bestimmung des Harnstoffes werden 100 cm^3 Filtrat verwendet, welche 19·797979 cm^3 Blut entsprechen. In beiden Versuchen werden 1·5 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht.

19·797979 cm^3 Blut enthalten 0·00525 g Harnstoffstickstoff, 100 cm^3 Blut daher 0·026517 g Harnstoffstickstoff = 0·0568259 g Harnstoff.

Im Filtrate II enthalten 19·797979 cm^3 Blut, da 1·7 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht werden — der Kontrollversuch ist fehlerhaft — 0·00595 g Harnstoffstickstoff, daher sind in 100 cm^3 Blut 0·030053 g durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare stickstoffhaltige Substanz enthalten, von welcher 0·026517 g = 88·234119% aus Harnstoff bestehen.

60 cm^3 Blutserum + 240 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure liefern 215 cm^3 Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 220 cm^3 beträgt.

Je 50 cm^3 Filtrat = 9·772727 cm^3 Blut werden dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen. Im ersten Versuche werden 0·8 cm^3, im zweiten 1 cm^3, im Mittel 0·9 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. 50 cm^3 Filtrat = 9·772727 cm^3 Blutserum enthielten 0·00315 g Harnstoffstickstoff, daher waren in 100 cm^3 Blutserum 0·032232 g Harnstoffstickstoff = 0·069073176 g Harnstoff enthalten.

Je 25 cm^3 Filtrat = 4·8863635 cm^3 Blutserum werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. Im ersten Versuche werden 0·4 cm^3, im zweiten 0·5 cm^3, im Mittel 0·45 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht.

25 cm^3 Filtrat = 4·8863635 cm^3 Blutserum enthalten 0·001575 g Stickstoff, daher sind im Filtrate II von 100 cm^3 Blutserum 0·032232 g Stickstoff enthalten, d. h. der gesamte, durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare Stickstoff besteht aus Harnstoff.

Der Versuch ergab: Das Blut enthält 0·0568 g, das Blutserum 0·0691 g Harnstoff. 88·23% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanz des Blutes, 100% des Blutserums bestehen aus Harnstoff.

23. Fall. 5. Februar 1903. Schwerer Herzfehler mit enormer Cyanose, welche die Indikation zur Vornahme des Aderlasses gibt.

244 cm^3 Blut + 976 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure liefern 820 cm^3 Filtrat, dessen Volumen auf Kalkzusatz 830 cm^3 beträgt. Zur Bestimmung des Harnstoffes werden je 100 cm^3 Filtrat verwendet, welche 19·759036 cm^3 Blut entsprechen. In beiden Versuchen werden 1·4 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht.

19·759036 cm^3 Blut enthalten 0·0049 g Harnstoffstickstoff, 100 cm^3 enthalten 0·024798 g Harnstoffstickstoff = 0·0531421 g Harnstoff.

Im Filtrate II enthalten 19·759036 cm^3 Blut, da im ersten Versuche 1·3 cm^3, im zweiten 1·5 cm^3, im Mittel 1·4 cm^3 der vorgelegten

Säure verbraucht werden, 0·0049 *g* Stickstoff, daher 100 cm^3 Blut 0·024798 *g*. Im Blute sind daher 0·024798 *g* durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare stickstoffhaltige Substanz enthalten, welche zu 100%, also in toto, aus Harnstoff besteht.

60 cm^3 Blutserum + 240 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure liefern 215 cm^3 Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 220 cm^3 beträgt.

Je 50 cm^3 Filtrat = 9·772727 cm^3 Blutserum werden dem Verfahren nach *Schöndorff* unterworfen. In beiden Versuchen wird 1 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht.

50 cm^3 Filtrat = 9·772727 cm^3 Blutserum enthielten 0·0035 *g* Harnstoffstickstoff, daher waren in 100 cm^3 Blutserum 0·035813 *g* Harnstoffstickstoff = 0·076747259 *g* Harnstoff enthalten.

Je 50 cm^3 Filtrat = 9·772727 cm^3 Blutserum werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. In beiden Versuchen wird 1 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten 9·772727 cm^3 Blutserum, nach *Kjeldahl* verarbeitet, desgleichen 0·C035 *g* Stickstoff, daher 100 cm^3 Blutserum 0·035813 *g*.

Es besteht demnach auch im Blutserum die gesamte, durch Phosphorwolframsäure n i c h t fällbare Substanz aus Harnstoff.

Der Versuch ergab: Das Blut enthält 0·0531 *g*, das Blutserum 0·0767 *g* Harnstoff. Die gesamte, durch Phosphorwolframsäure n i c h t fällbare stickstoffhaltige Substanz des Blutes und Blutserums, also 100%, besteht aus Harnstoff.

24. Fall. 17. März 1903. Nephritis chronica, k e i n e urämischen Symptome. Hochgradige Orthopnoe und Cyanose geben die Indikation zur Vornahme des Aderlasses.

140 cm^3 Blut + 700 cm^3 Phosphorwolframsäure-Salzsäure liefern 440 cm^3 Filtrat, dessen Volumen nach Kalkzusatz 445 cm^3 beträgt.

Je 100 cm^3 Filtrat, entsprechend 19·775280 cm^3 Blut, werden dem Verfahren von *Schöndorff* unterworfen. Der Kontrollversuch ist ungenau. Im zweiten Versuche werden 1·3 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten 19·775280 cm^3 Blut = 100 cm^3 Filtrat 0·00455 *g* Stickstoff, daher sind in 100 cm^3 Blut 0·023008 *g* Harnstoffstickstoff = 0·049306144 *g* Harnstoff enthalten.

Je 100 cm^3 Filtrat werden dem Verfahren nach *Kjeldahl* unterworfen. Der Kontrollversuch geht verloren. Im zweiten Versuche werden 1·3 cm^3 der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten demnach 19·77528 cm^3 Blut im Filtrate II 0·00455 *g* Stickstoff, 100 cm^3 Blut 0·023008 *g*.

Der Versuch ergab: Das Blut enthält 0·04931 *g* Harnstoff. Die gesamte, durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure n i c h t fällbare Substanz besteht aus Harnstoff.

Ich lasse zunächst eine Zusammenstellung der erhaltenen Resultate folgen.



Tabelle I.

Nummer	Diagnose	Stickstoff in Prozenten		Von der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz besteht aus Harnstoff in Prozenten	
		im Blute	im Blutserum	im Blute	im Blutserum
1	Tumor der Lunge, hochgradige Cyanose . .	0·0431	—	47·92	—
2	Sepsis	0·0320	—	71·07	—
3	Lobäre Pneumonie, akute Nephritis . .	0·0945	—	75·76	--
4	Tuberkulose der Lungen, Amyloidose	0·0279	—	73·29	—
5	Chronischer Hydrokephalus	0·0575	—	75·00	—
6	Kruppöse Pneumonie	0·1084	—	100·00	—
7	Nephritis, chronische Urämie	0·2901	0·4418	76·00	100·00
8	Hydronephrose . . .	0·0784	—	100·00	—
9	Meningitis suppurativa	0·0343	0·0379	69·23	55·62
10	Miliare Tuberkulose .	0·0381	0·0343	66·67	74 64
11	Nephritis chronica, keine Urämie . . .	0 0418	0·0540	68·75	77·76
12	Pneumonie, rechtsseitige, Nephritis . .	0·2626	0·2677	—	90·33
13	Kohlenoxydvergiftung .	0·0474	0·0474	71·43	71·43
14	Nephritis chronica, Urämie	0·0647	0·0760	100·00	100·00
15	Nephritis chronica, Urämie	0·0572	0 0570	92·32	85·73
16	Typhus, Nephritis, Urämie	0·1499	0·1928	95·94	97·44
17	Diplokokkenpneumonie mit Nephritis . . .	0·0874	—	86·36	—
18	Schrumpfniere, Urämie	—	0·4175	—	97·13
19	Lobuläre Diplokokkenpneumonie	0·2054	0·2634	85·71	100·00
20	Typhus	0·2468	0·2754	91·55	94·74
21	Apoplektischer Insult, Arteriosklerose . .	0·0989	0·1355	96·30	98·33
22	Kohlenoxydvergiftung, leichte	0·0568	0·0691	88·23	100·00
23	Herzfehler, schwere Cyanose	0·0531	0·0767	100·00	100·00
24	Nephritis, keine urämischen Erscheinungen	0·0493	—	100·00	—

Die Beobachtungen zeigen analog der ersten Beobachtungsreihe, daß der Harnstoffgehalt des Blutes je nach der Natur der Krankheit ungemein großen Schwankungen unterworfen ist, und zwar zwischen 0·0279 *g* (Fall 4, Tuberkulose der Lungen) bis 0·2901 *g* (Fall 7, Nephritis chronica, Urämie) schwankt.

Es ist weiter hervorzuheben, daß bei Tuberkulose (Fall 4 und 10), Sepsis (Fall 2), Meningitis suppurativa (Fall 9), ja auch bei Nephritis (Fall 11 und 24), Tumor der Lunge (Fall 1) Werte für den Harnstoffgehalt des Blutes gefunden wurden, welche zwischen 0·0279 bis 0·0493% schwankten, also unter jenen Werten, nämlich 0·05—0·06%, lagen, welche auf Grund meiner ersten Mitteilung normalem Blute entsprechen dürften.

Bevor ich die erhaltenen Resultate im einzelnen bespreche, empfiehlt es sich, die erhaltenen Zahlenwerte an Harnstoff im Blute und Blutserum in Prozenten, in aufsteigender Reihe geordnet, aufzuführen.

Tabelle II.

Nummer	Es enthielt Harnstoff in Prozenten		Fall	Diagnose
	das Blut	das Serum		
1	0·0279	—	4	Tuberkulose der Lungen.
2	0·0320	—	2	Sepsis.
3	0·0343	0·0379	9	Meningitis suppurativa.
4	0·0381	0·0343	10	Miliare Tuberkulose.
5	0·0418	0·0540	11	Nephritis chronica.
6	0·0431	—	1	Tumor der Lunge.
7	0·0474	0·0474	13	Kohlenoxydvergiftung.
8	0·0493	—	24	Nephritis, keine Urämie.
9	0·0531	0·0767	23	Herzfehler.
10	0·0568	0·0691	22	Kohlenoxydvergiftung.
11	0·0572	0·0570	15	Nephritis, Urämie.
12	0·0575	—	5	Chronischer Hydrokephalus.
13	0·0647	0·0760	14	Nephritis chron., Urämie.
14	0·0784	—	8	Hydronephrose.
15	0·0874	—	17	Diplokokkenpneumonie m. Nephritissymptomen.
16	0·0945	—	3	Lobäre Pneumonie, Nephritis.
17	0·0989	0·1355	21	Apoplektischer Insult, Arteriosklerose.
18	0·1084	—	6	Kruppöse Pneumonie.
19	0·1499	0·1928	16	Typhus, Nephritis.
20	0·2054	0·2634	19	Lobäre Diplokokkenpneumonie.
21	0·2468	0·2754	20	Typhus.
22	0·2626	0·2677	12	Pneumonie, Nephritis.
23	—	0·4175	18	Schrumpfniere, Urämie.
24	0·2901	0·4416	7	Nephritis chronica, Urämie.

Es zeigt sich zunächst, daß bei Fällen von Nephritis sehr verschiedene Zahlenwerte erhalten wurden; im Falle 11 und 24 Werte (siehe oben), die unter der Norm liegen. In diesen Fällen bestanden keine urämischen Symptome, und hätte dieser Befund im Sinne meiner früher veröffentlichten Beobachtungen nichts Auffallendes an sich. Auch in dieser Reihe sehen wir, daß in einem Falle von Quecksilberoxycyanatvergiftung zur Zeit, als noch keine schwere Nierenaffektion vorhanden ist, dieser Wert (0·0488%) also noch unternormal ist, um mit dem Eintritte einer sehr schweren Nierenaffektion auf 0·5850% anzusteigen.

Sehr bemerkenswert scheint es mir aber, daß in zwei Fällen von Nephritis (14 und 15) bei ausgesprochenen urämischen Erscheinungen niedrigere Werte (0·0647, 0·0572%) für den Harnstoffgehalt des Blutes gefunden wurden, während im Falle 7 und 18 bei Bestehen der klinisch identischen urämischen Symptome die höchsten Werte dieser Reihe, nämlich im Falle 7 0·2901% im Blute, 0·4175% im Serum, im Falle 18 0·4175% im Serum gefunden wurden. Diese Beobachtungen müssen zu dem Schlusse führen, daß es Fälle von Urämie gibt, d. h. von jenem jedem Arzte geläufigen klinischen Bilde, welche durch die Retention von Harnstoff oder die durch diese Retention bedingte molekulare Veränderung des Blutes hervorgerufen werden, und Fälle, bei welchen auch ohne Retention von Harnstoff, daher ohne die durch diese Retention bedingte molekulare Veränderung der urämische Symptomenkomplex hervorgerufen wird. Dadurch nähern wir uns ungemein den älteren Anschauungen über Urämie, von welchen die eine das Gehirnödem als Ursache der Urämie ansah, während andere als Ursache der urämischen Toxikose die Harnstoffretention betrachteten.

Nach meinen Blutanalysen dürften beide Anschauungen zutreffen, indem in jenen Fällen, in welchen ein vermehrtes Auftreten von Harnstoff im Blute gefunden wurde, die Urämie durch die Harnstoffretention oder, genauer gesagt, durch die diese Retention bedingende molekulare Veränderung hervorgerufen wird, in den anderen durch andere Ursachen, vielleicht durch Hirnödem.

Ich bemerke, daß, wie die Durchsicht der Krankheitsgeschichten mir zeigte, in dem klinischen Bilde bei diesen Fällen — ganz gleichgültig, ob Harnstoffretention bestand oder nicht — kein Unterschied vorhanden war.

Dagegen ergab die Bestimmung des Gefrierpunktes im Falle 14 den Wert — 0·57, im Falle 15 — 0·57, demnach in jenen Fällen, welche noch normale Werte (0·0572—0·0647% Harnstoff) für den Harnstoff zeigten, auch noch normale Werte für den Gefrierpunkt, während im Falle 7 der Gefrierpunkt des Blutserums auf — 0·68°, im



Falle 18 auf — 0·72° erniedrigt war, bei einem Harnstoffgehalte des Blutes von 0·2901% und des Serums von 0·4416% im Falle 7 und von 0·4175% des Serums im Falle 18. Alle vier Fälle zeigten das typische Bild der Urämie. Ich gehe daher wohl im Sinne des oben Gesagten nicht zu weit, wenn ich annehme, daß in den Fällen 14 und 15 die Urämie bei normalem Harnstoffgehalte des Blutes und normalem Gefrierpunkte durch Gehirnödem, bei Fall 7 und 18, Vermehrung des Harnstoffgehaltes, Herabsetzung der normalen Werte des Gefrierpunktes von — 0·55 bis — 0·68° und — 0·72°, durch die Veränderungen in der molekularen Zusammensetzung des Blutes bedingt wurde; es müssen demnach zur Erklärung der urämischen Symptome beide Theorien herangezogen werden und hat für gewisse Fälle von Urämie diese, für andere jene Geltung. Sache weiterer Untersuchungen wird es sein, zu erweisen, ob dennoch nicht auch Differenzen im klinischen Bilde bestehen, durch welche diese zwei in ihrer Ätiologie so verschiedenen Formen der Urämie unterschieden werden können.

Analog der ersten Beobachtungsreihe wurden auch in dieser Reihe bei gewissen Nierenaffektionen die höchsten Werte für den Harnstoffgehalt des Blutes gefunden. Die Werte für den Harnstoffgehalt des Blutes schwanken bei Kohlenoxydvergiftung zwischen 0·0493—0·0568%, in der ersten Reihe zwischen 0·0338—0·0413%. Es gehört die Kohlenoxydvergiftung demnach nicht zu jenen Affektionen, welche zu einer Vermehrung des Harnstoffgehaltes des Blutes führen. Beide Beobachtungsreihen stehen miteinander im Einklange, und werden durch das Resultat der zweiten Beobachtungsreihe die in der ersten Beobachtungsreihe erhaltenen Resultate erhärtet.

Beachtenswert ist, daß diese Reihe zeigt, daß auch Diplokokkenpneumonien (Fall 17 0·0874%, Fall 6 0·1084%, Fall 19 0·2054%, Fall 12 0·2626%) hohe Werte für den Harnstoffgehalt des Blutes aufwiesen; es muß allerdings hinzugefügt werden, daß Fall 17 und Fall 12 mit Nephritis kompliziert waren und durch dieses Moment der hohe Harnstoffgehalt des Blutes mitbedingt gewesen sein kann. Auch beim Abdominaltyphus wurden hohe Werte gefunden im Falle 16, der allerdings mit einer Nephritis kompliziert war, 0·1499%, im Falle 20, einem tödlich verlaufenen Typhus im letzten Stadium, sogar 0·2468%, in diesem Falle war keine Nephritis vorhanden. Die Autopsie zeigte hochgradige parenchymatöse Veränderungen aller Organe, also auch der Nieren.

In bezug auf das Verhalten des Blutserums wird die in der ersten Beobachtungsreihe niedergelegte Tatsache bestätigt, daß — mit

Ausnahme der Fälle 10 und 15 — das Serum stets wesentlich reicher an Harnstoff ist als das Blut. Auch durch diese Reihe wird die in meiner ersten Veröffentlichung über dieses Thema hervorgehobene Tatsache bestätigt, daß, je reicher das Blut an Harnstoff ist, desto größer die Differenz zwischen dem Harnstoffgehalte des Blutes und Blutserums, d. h. desto reicher ist auch das Serum an Harnstoff; so wurde im Falle 7 mit dem reichsten Harnstoffgehalte (0·2901%) des Blutes auch der reichste Gehalt an Harnstoff (0·4416%) im Serum gefunden und war die Differenz zwischen dem Harnstoffgehalte des Blutes und des Serums auch die höchste der ganzen Reihe, nämlich 0·1515%, während sich in den übrigen Fällen diese Differenzen zwischen 0·0036—0·0580% bewegten.

Aus den Untersuchungen geht weiter mit aller Bestimmtheit hervor, nachdem in 21 von 22 untersuchten Fällen zwischen 67—100% der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Substanz des Blutes aus Harnstoff bestanden, daß diese Substanz in der Regel nur aus Harnstoff besteht.

Es zeigen demnach diese Beobachtungen:

1. Der Wert für den Harnstoffgehalt des Blutes ist bei verschiedenen Erkrankungen ungemein wechselnd; bei Tuberkulose, septischen Prozessen und Kohlenoxydvergiftung ist dieser Wert niedrig, desgleichen bei gewissen Formen von Nephritis. Durch diese Beobachtungsreihe werden die in meiner ersten Mitteilung niedergelegten Daten bestätigt.

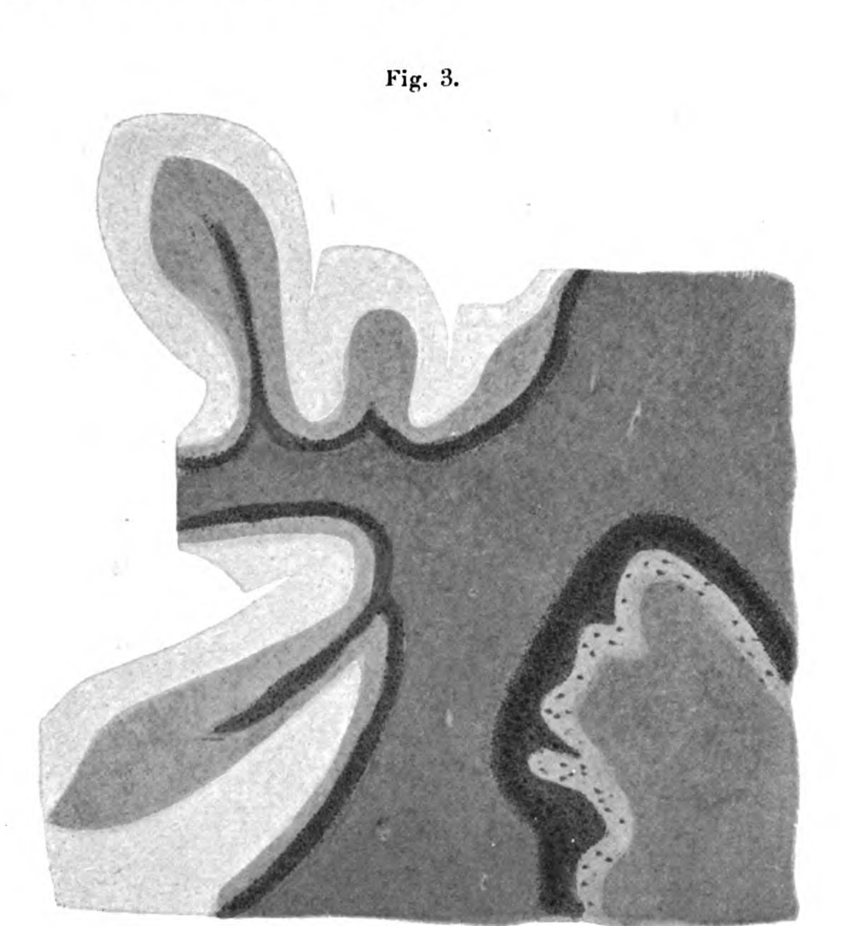
2. Bei Fällen von Pneumonie, insbesondere wenn sie mit Nephritis kompliziert sind, werden hohe Werte gefunden, desgleichen bei Fällen von schwerem Abdominaltyphus.

3. Die in ihrem klinischen Bilde anscheinend gleichen Fälle von durch Nierenaffektionen bedingter Urämie zerfallen in solche, welche eine Vermehrung des Harnstoffgehaltes des Blutes zeigen, und bei diesen ist der Wert Δ für das Blutserum erniedrigt, und solche, bei welchen keine Vermehrung des Harnstoffgehaltes nachgewiesen werden kann, bei diesen zeigt der Wert Δ für das Blutserum normale Werte.

4. Die durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare stickstoffhaltige Substanz des Blutes besteht vorwiegend nur aus Harnstoff.



Fig. 3.



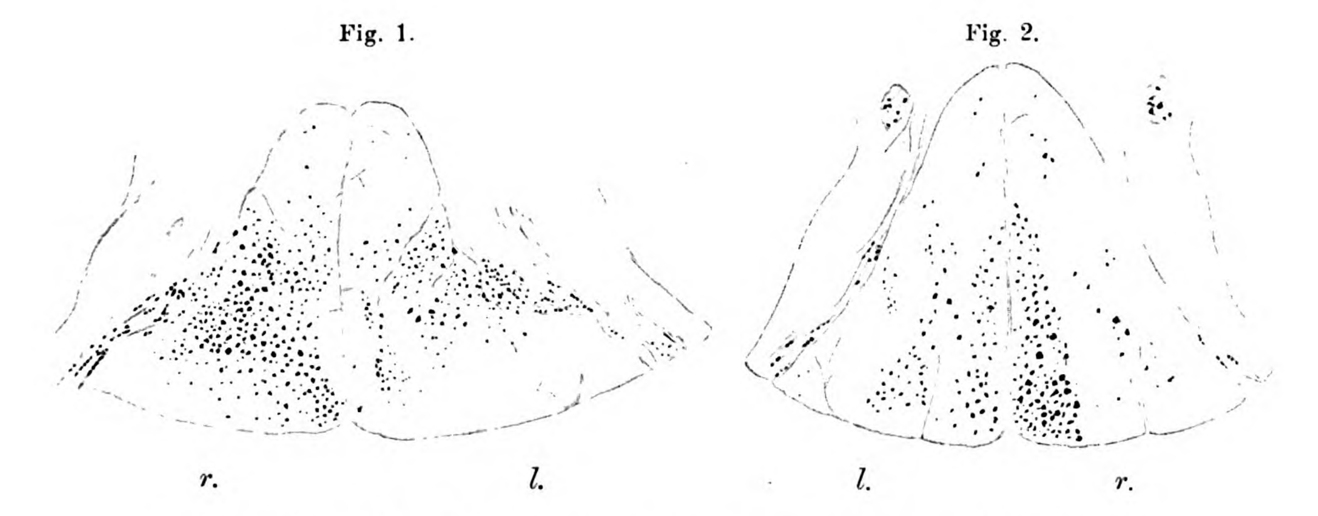


Fig. 1. Fig. 2.

r. l. l. r.

Süsswein: Ein Fall subacuter, spinocerebellarer Ataxie mit anatomischem Befund.

Autotypie von A. Eitelhuber, Wien. Druck von Friedrich Jasper, Wien.
Verlag von Wilhelm Braumüller, Wien und Leipzig.

Zeitschrift für Heilkunde. Bd. XXIV (N. F. IV. Bd.). Tafel II.
Abtheilung für interne Medicin und verwandte Disciplinen.

Fig. 1.

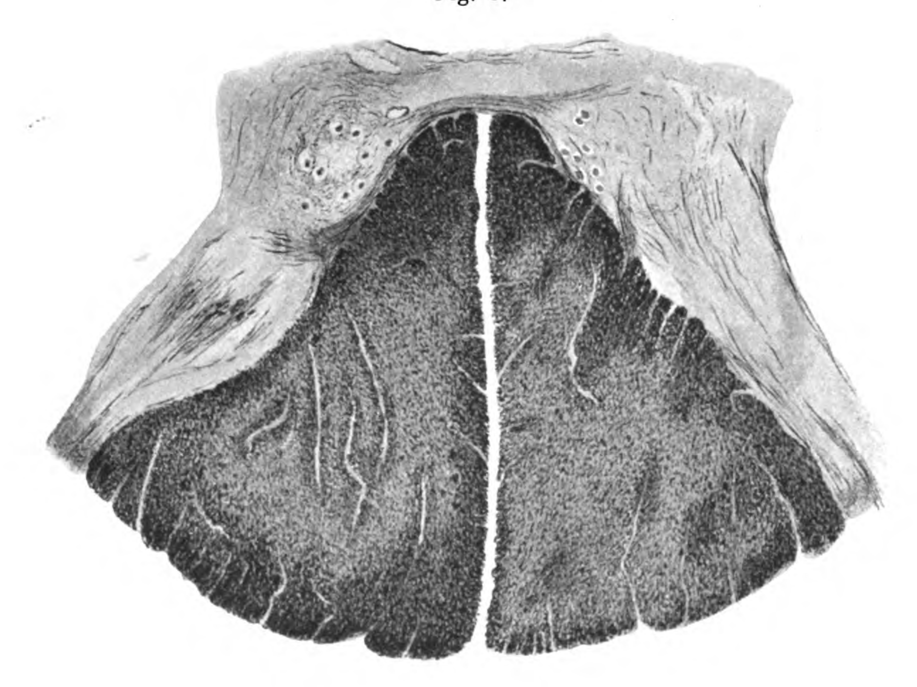
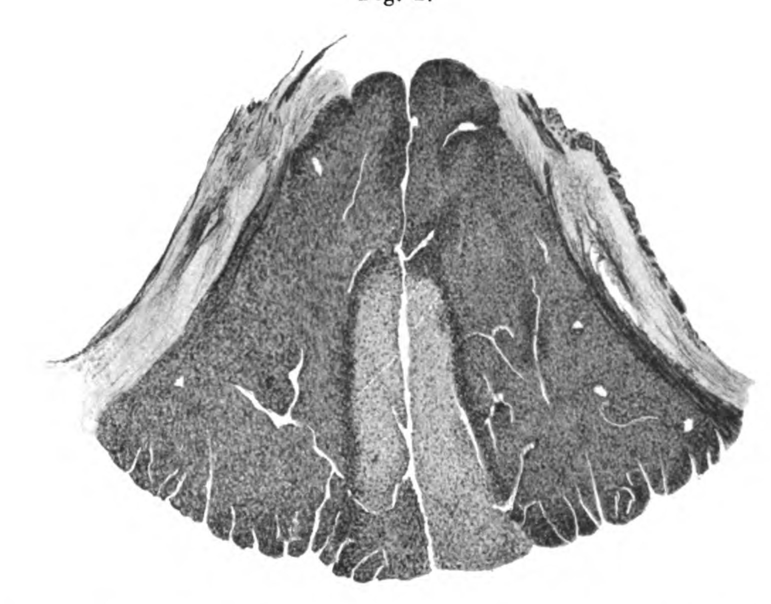


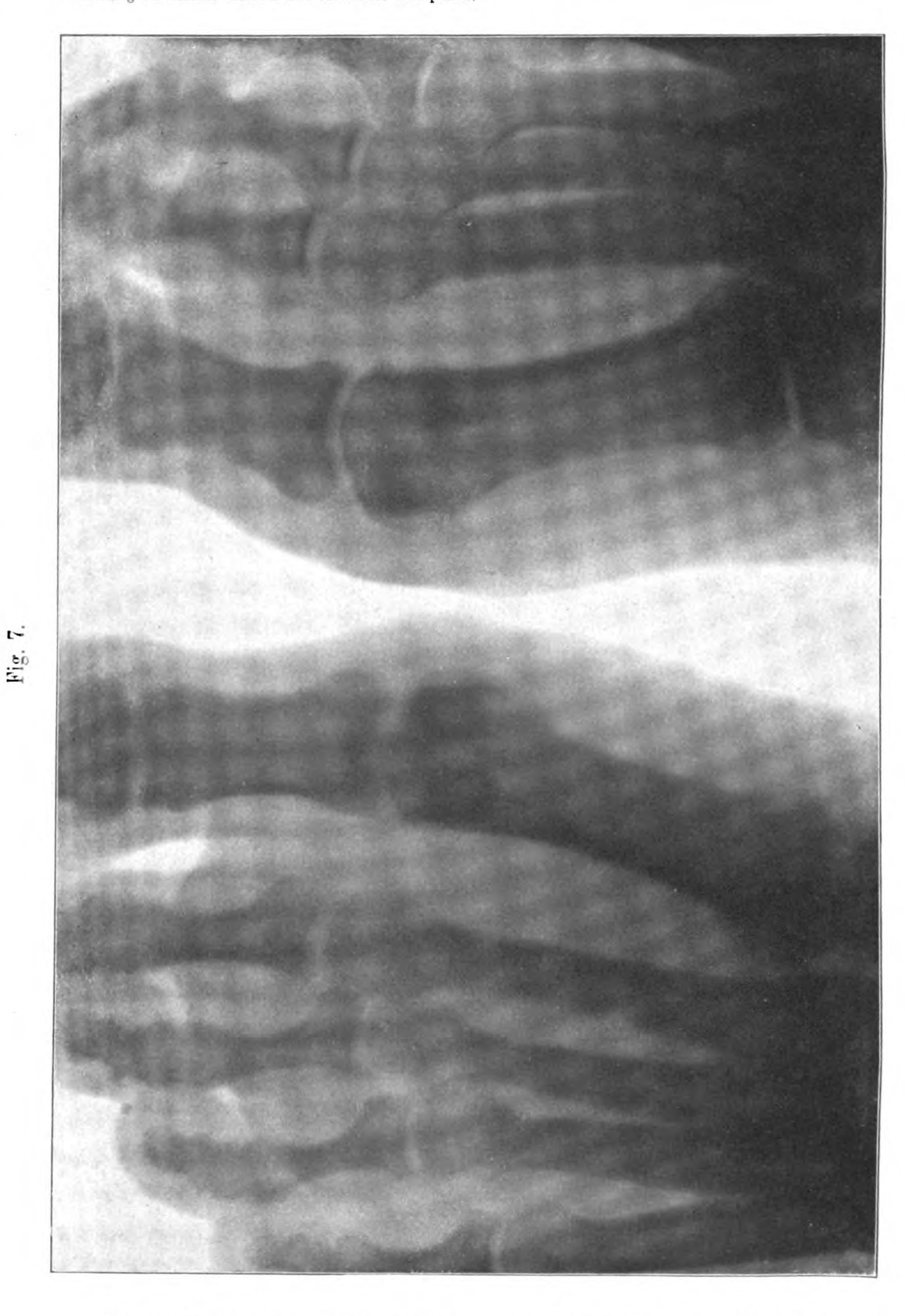
Fig. 2.



Süsswein: Ein Fall subacuter, spinocerebellarer Ataxie mit anatomischem Befund.

Autotypie von A. Eitelhuber, Wien. Druck von Friedrich Jasper, Wien.
Verlag von Wilhelm Braumüller, Wien und Leipzig.

Fig. 7.



Haim: Über Knochenveränderungen bei akutem Gelenksrheumatismus im Röntgenbilde.

Autotypie von C. Angerer & Göschl, Wien. Druck von Friedrich Jasper, Wien.
Verlag von Wilhelm Braumüller, Wien und Leipzig.

ZEITSCHRIFT

FÜR

HEILKUNDE.

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. H. CHIARI, PROF. A. FRAENKEL, PROF. E. FUCHS,
PROF. C. GUSSENBAUER, PROF. V. v. HACKER,
PROF. R. v. JAKSCH, PROF. E. LUDWIG, PROF. E. NEUSSER,
PROF. A. v. ROSTHORN, PROF. L. v. SCHRÖTTER
UND PROF. A. WEICHSELBAUM.

(REDACTION: PROF. H. CHIARI IN PRAG.)

XXIV. BAND (NEUE FOLGE, IV. BAND), JAHRG. 1903, HEFT II.

ABTH. F. INTERNE MEDICIN U. VERW. DISCIPLINEN, I. HEFT.

INHALT:

WALKO, Dr. KARL (Prag). — Ueber autochthone Thrombose der Hirnsinus und der Vena magna Galeni.

HAYASHIKAWA, Dr. CHOBEI (Prag). — Ueber die bacteriologische Diagnose des Typhus abdominalis nebst Bemerkungen über Anreicherungsversuche mittelst der activen Beweglichkeit der Typhusbacillen. (Mit 3 Tabellen.)

PICK, Dr. FRIEDEL (Prag). — Ueber den Einfluss mechanischer und thermischer Einwirkungen auf den Blutstrom und Gefässtonus. (Mit 1 Figur und 8 Tabellen im Texte.)

ERBEN, Dr. FRANZ (Wien). — Ueber die Ursache der Peptonbildung im leukämischen Blute.

SÜSSWEIN, Dr. JULIUS (Wien). — Ein Fall subacuter, spinocerebellarer Ataxie mit anatomischem Befund. (Hiezu 1 Abbildung im Texte und Tafel I und II.)



WIEN UND LEIPZIG.
WILHELM BRAUMÜLLER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
1903.

Ausgegeben Ende Februar 1903.

Verzeichniss der Mitarbeiter:

Prof. **H. Albrecht**, Wien
» **G. Anton**, Graz
Prim. **E. v. Bamberger**, Wien
Prof. **K. Bayer**, Prag
» **O. Bergmeister**, Wien
» **A. Birnbacher**, Graz
Prim. **K. Büdinger**, Wien
Prof. **O. Chiari**, Wien
» **R. Chrobak**, Wien
» **F. Chvostek**, Wien
» **V. Czerny**, Heidelberg
» **P. Dittrich**, Prag
» **L. Ebner**, Graz
» **E. Ehrendorfer**, Innsbruck
» **J. Englisch**, Wien
» **H. Eppinger**, Graz
» **A. Epstein**, Prag
Prim. **Th. Escher**, Triest
Prof. **Th. Escherich**, Wien
» **E. Finger**, Wien
Doc. **W. Fischel**, Prag
Prof. **L. Frankl v. Hochwart**, Wien
Prof. **F. Ganghofner**, Prag
Dir. **R. Gersuny**, Wien
Prof. **A. Ghon**, Wien
» **A. Haberda**, Wien
» **J. Habermann**, Graz
» **H. Hammer**, Brünn
» **M. Heitler**, Wien
» **E. Hering**, Leipzig
» **J. Hochenegg**, Wien
» **K. B. Hofmann**, Graz
» **F. Hueppe**, Prag
» **H. Huppert**, Prag
» **A. v. Hüttenbrenner**, Wien
» **C. Ipsen**, Innsbruck
» **E. H. Kisch**, Prag
» **A. Kolisko**, Wien
» **F. Kraus**, Berlin
» **R. Kretz**, Wien
» **E. Lang**, Wien
» **A. Lode**, Innsbruck
» **F. Loebisch**, Innsbruck
» **M. Loewit**, Innsbruck
» **J. Loos**, Innsbruck
» **A. Lorenz**, Wien
Prim. **H. Lorenz**, Wien
Prof. **G. Lott**, Wien
Prim. **J. Mader**, Wien
Prof. **S. Mayer**, Prag
» **J. v. Mikulicz-Radecki**, Breslau
» **A. Monti**, Wien
» **F. Mraček**, Wien
» **I. Neumann**, Wien
» **H. Nothnagel**, Wien
Prim. **F. Obermayer**, Wien
Prof. **H. Obersteiner**, Wien
» **N. Ortner**, Wien
» **L. Oser**, Wien
» **A. Ott**, Prag
Prof. **J. Pal**, Wien
» **R. Paltauf**, Wien
» **T. Petrina**, Prag
Prim. **C. Pichler**, Klagenfurt
Prof. **A. Pick**, Prag
» **Ph. J. Pick**, Prag
» **G. Pommer**, Innsbruck
Doc. **A. Posselt**, Innsbruck
Prof. **W. Prausnitz**, Graz
Prim. **J. Preindlsberger**, Sarajevo
Prof. **A. Pribram**, Prag
Prim. **O. Purtscher**, Klagenfurt
» **L. Redtenbacher**, Wien
Prof. **A. v. Reuss**, Wien
» **H. Riedinger**, Brünn
» **F. Schauta**, Wien
Pros. **F. Schlagenhaufer**, Wien
Prim. **J. Schnitzler**, Wien
» **F. Schopf**, Wien
» **R.** Freih. **Steiner v. Pfungen**, Wien
Prof. **E. v. Stoffella d'alta Rupe**, Wien
Dir. **Dr. W. Svetlin**, Wien
Prof. **F. Torggler**, Klagenfurt
» **V. Urbantschitsch**, Wien
» **K. Weil** Prag
Doc. **A. v. Weismayr**, Arco
Prim. **L. Winternitz**, Wien
Reg.-R. Prof. **W. Winternitz**, Wien
Prof. **A. Wölfler**, Prag
» **E. Zaufal**, Prag
Pros. **A. Zemann**, Wien

Die **„ZEITSCHRIFT FÜR HEILKUNDE“** erscheint jährlich in 12 Heften von je circa 5 Druckbogen Umfang.

Der **Abonnementspreis** für den Jahrgang (12 Hefte) beträgt ***K* 36.— — M. 30.—.**

Der Abonnementspreis für die **einzelnen Abtheilungen** und zwar:

Interne Medicin u. verw. Disciplinen (4 Hefte),
Chirurgie u. verw. Disciplinen (4 Hefte) und
Patholog. Anatomie u. verw. Disciplinen (4 Hefte),

ist ***K* 12.— — M. 10.—** für jede Abtheilung.

Zuschriften für die Redaction sind zu richten an
Herrn Professor **H. Chiari, Prag,** II. Krankenhausgasse 4.



VERLAG VON

WILHELM BRAUMÜLLER

K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER

WIEN UND LEIPZIG.

ATLAS

DER

TOPOGRAPHISCHEN ANATOMIE DES MENSCHEN.

VON

DR. E. ZUCKERKANDL,

K. K. HOFRATH, A. Ö. PROFESSOR DER ANATOMIE AN DER K. K. UNIVERSITÄT IN WIEN.

I. Heft: **Kopf und Hals.**

In 219 Figuren mit erläuterndem Texte. Lex. 8°. 1900. Preis broschirt 12 M. = 14 *K* 40 *h*.

II. Heft: **Brust.**

In 48 Figuren mit erläuterndem Texte. Lex. 8°. 1900. Preis broschirt 4 M. = 4 *K* 80 *h*.

III. Heft: **Bauch.**

In 95 Figuren mit erläuterndem Texte. Lex. 8°. 1901. Preis broschirt 8 M. = 9 *K* 60 *h*.

IV. Heft: **Becken.**

In 113 Figuren mit erläuterndem Text. Lex. 8°. 1902. Preis broschirt 10 M. = 12 *K*.

☞ **Nach dem einmüthigen Urtheil der gesammten Fachpresse ein hochoriginelles Werk von grundlegender Bedeutung und hervorragender Schönheit. — Durch alle Buchhandlungen zu beziehen.** ☜

MOORBÄDER IM HAUSE.



Einziger natürlicher Ersatz für **Medicinal-Moorbäder** im **Hause u. zu jed. Jahreszeit.**

Mattoni's Moorsalz
trockener Extract
in Kistchen à 1 Kilo.

Mattoni's Moorlauge
flüssiger Extract
in Flaschen à 2 Kilo.

Langjährig erprobt bei:

Metritis, Endometritis, Oophoritis, Parametritis, Perimetritis, Peritonitis, Chlorose, Anämie, Scrophulosis, Rhachitis, Resorption von Exsudaten, Fluor albus, Disposition zu Abortus, partiellen Paralysen, Paresen, Gicht, Rheumatismus, Podagra, Ischias und Hämorrhoiden.

HEINRICH MATTONI,

k. u. k. österr. Hof- und Kammerlieferant,

Franzensbad, Wien, Karlsbad, Budapest.

Zu haben in allen Apotheken, Mineralwasser- und Drogen-Handlungen.

Verantwortlicher Redacteur: **Ludwig Werner.** — Druck von **Friedrich Jasper in Wien.**

ZEITSCHRIFT

FÜR

HEILKUNDE.

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. H. CHIARI, PROF. A. FRAENKEL, PROF. E. FUCHS,
PROF. C. GUSSENBAUER, PROF. V. v. HACKER,
PROF. R. v. JAKSCH, PROF. E. LUDWIG, PROF. E. NEUSSER,
PROF. A. v. ROSTHORN, PROF. L. v. SCHRÖTTER
UND PROF. A. WEICHSELBAUM.

(REDAKTION: PROF. H. CHIARI IN PRAG.)

XXIV. BAND (NEUE FOLGE, IV. BAND), **JAHRG. 1903, HEFT V.**

ABT. F. INTERNE MEDIZIN U. VERW. DISZIPLINEN, II. HEFT.

INHALT:

LANGER, Dr. JOSEF (Prag). — Über Isoagglutinine beim Menschen, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Ein Beitrag zur Hämagglutinationsfrage. (Mit 18 Tabellen im Texte.)

WALKO, Dr. KARL (Prag). — Über den Einfluß der Fette auf die Magenverdauung und über die Behandlung der Hyperazidität. (Mit 8 Tabellen im Texte.)

HITSCHMANN, Dr. EDUARD, und **LEHNDORFF, Dr. HEINRICH** (Wien). — Ein Fall leukämieartiger Erkrankung mit schwerer megaloblastischer Anämie und eigentümlichem Exanthem. (Mit 1 Tabelle im Texte.)



WIEN UND LEIPZIG.
WILHELM BRAUMÜLLER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
1903.

Ausgegeben Ende Mai 1903.



Verzeichnis der Mitarbeiter:

Prof. **H. Albrecht**, Wien. — Prof. **G. Anton**, Graz. — Prim. **E. v. Bamberger**, Wien. — Prof. **K. Bayer**, Prag. — Prof. **O. Bergmeister**, Wien. — Prof. **A. Birnbacher**, Graz. — Prim. **E. Bock**, Laibach. — Prof. **R. v. Braun-Fernwald**, Wien. — Prim. **K. Büdinger**, Wien. — Prof. **O. Chiari**, Wien. — Prof. **R. Chrobak**, Wien. — Prof. **F. Chvostek**, Wien. — Prof. **W. Czermak**, Prag. — Prof. **V. Czerny**, Heidelberg. — Prof. **P. Dittrich**, Prag. — Prof. **L. Ebner**, Graz. — Prof. **E. Ehrendorfer**, Innsbruck. — Prof. **S. Ehrmann**, Wien. — Prof. **A. Elschnig**, Wien. — Prof. **J. Englisch**, Wien. — Prof. **H. Eppinger**, Graz. — Prof. **A. Epstein**, Prag. — Prim. **H. v. Erlach**, Wien. — Prim. **Th. Escher**, Triest. — Prof. **Th. Escherich**, Wien. — Prim. **C. Ewald**, Wien. — Prof. **E. Finger**, Wien. — Doz. **W. Fischel**, Prag. — Doz. **R. Fischl**, Prag. — Prim. **O. Föderl**, Wien. — Prof. **L. Frankl v. Hochwart**, Wien. — Prof. **F. Ganghofner**, Prag. — Dir. **R. Gersuny**, Wien. — Prof. **A. Ghon**, Wien. — Prof. **A. Haberda**, Wien. — Prof. **J. Habermann**, Graz. — Prof. **H. Hammer**, Brünn. — Prof. **M. Heitler**, Wien. — Prof. **E. Hering**, Leipzig. — Prof. **C. Herzfeld**, Wien. — Prof. **J. Hochenegg**, Wien. — Prim. **C. Hödlmoser**, Sarajevo. Prof. **K. B. Hofmann**, Graz. — Prof. **F. Hueppe**, Prag. — Prof. **H. Huppert**, Prag. — Prof. **A. v. Hüttenbrenner**, Wien. — Prof. **C. Ipsen**, Innsbruck. — Prof. **E. H. Kisch**, Prag. — Prof. **F. Kleinhans**, Prag. — Prof. **R. Klemensiewicz**, Graz. — Prof. **L. Knapp**, Prag. — Prim. **W. Knöpfelmacher**, Wien. — Prof. **A. Kolisko**, Wien. — Prim. **F. Kovács**, Wien. — Prof. **F. Kraus**, Berlin. — Doz. **R. Kraus**, Wien. — Prof. **R. Kretz**, Wien. — Prof. **E. Lang**, Wien. — Prof. **A. Lode**, Innsbruck. — Prof. **F. Loebisch**, Innsbruck. — Prof. **M. Loewit**, Innsbruck. — Prof. **J. Loos**, Innsbruck. — Prof. **A. Lorenz**, Wien. — Prim. **H. Lorenz**, Wien. — Prof. **G. Lott**, Wien. — Prim. **J. Mader**, Wien. — Prof. **J. Mannaberg**, Wien. — Prof. **S. Mayer**, Prag. — Prof. **J. v. Mikulicz-Radecki**, Breslau. — Prof. **A. Monti**, Wien. — Prof. **F. Mraček**, Wien. — Prof. **I. Neumann**, Wien. — Prof. **H. Nothnagel**, Wien. — Prim. **F. Obermayer**, Wien. — Prof. **H. Obersteiner**, Wien. — Prof. **N. Ortner**, Wien. — Prof. **L. Oser**, Wien. — Prof. **A. Ott**, Prag. — Prof. **J. Pal**, Wien. — Prof. **R. Paltauf**, Wien. — Prof. **E. Payr**, Graz. — Prof. **T. Petrina**, Prag. — Prim. **C. Pichler**, Klagenfurt. — Prof. **A. Pick**, Prag. — Prof. **Ph. J. Pick**, Prag. — Doz. **E. Pietrzikowski**, Prag. — Prof. **G. Pommer**, Innsbruck. — Doz. **A. Posselt**, Innsbruck. — Prof. **W. Prausnitz**, Graz. — Prim. **J. Preindlsberger**, Sarajevo. — Prof. **A. Pribram**, Prag. — Prim. **O. Purtscher**, Klagenfurt. — Prof. **E. Redlich**, Wien. — Prim. **L. Redtenbacher**, Wien. — Prof. **A. v. Renß**, Wien. — Doz. **M. Richter**, Wien. — Prof. **H. Riedinger**, Brünn. — Prof. **A. Schattenfroh**, Wien. — Prof. **F. Schauta**, Wien. — Prof. **E. Schiff**, Wien. — Pros. **F. Schlagenhaufer**, Wien. — Prof. **H. Schlesinger**, Wien. — Prof. **H. Schloffer**, Prag. — Prim. **J. Schnitzler**, Wien. — Prim. **F. Schnopfhagen**, Linz. — Prim. **F. Schopf**, Wien. — Prim. **R. Freih. Steiner v. Pfungen**, Wien. — Adj. **C. Sternberg**, Wien. — Prof. **E. v. Stoffella d'alta Rupe**, Wien. — Dir. Dr. **W. Svetlin**, Wien. — Prof. **F. Torggler**, Klagenfurt. — Prof. **V. Urbantschitsch**, Wien. — Prof. **K. Weil**, Prag. — Doz. **A. v. Weismayr**, Arco. — Prim. **L. Winternitz**, Wien. — Reg.-R. Prof. **W. Winternitz**, Wien. — Prof. **A. Wölfler**, Prag. — Prof. **E. Zaufal**, Prag. — Pros. **A. Zemann**, Wien. — Prof. **M. v. Zeißl**, Wien. — Prof. **R. v. Zeynek**, Wien.

Die **„ZEITSCHRIFT FÜR HEILKUNDE“** erscheint jährlich in 12 Heften von je zirka 5 Druckbogen Umfang.

Der **Abonnementspreis** für den Jahrgang (12 Hefte) beträgt ***K* 36.— = M. 30.—.**

Der Abonnementspreis für die **einzelnen Abteilungen,** und zwar:

Interne Medizin u. verw. Disziplinen (4 Hefte),
Chirurgie u. verw. Disziplinen (4 Hefte) und
Patholog. Anatomie u. verw. Disziplinen (4 Hefte),

ist ***K* 12.— = M. 10.—** für jede Abteilung.

Zuschriften für die Redaktion sind zu richten an Herrn Professor **H. Chiari, Prag,** II. Krankenhausgasse 4.

ZEITSCHRIFT

FÜR

HEILKUNDE.

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. H. CHIARI, PROF. A. v. EISELSBERG,
PROF. A. FRAENKEL, PROF. E. FUCHS, PROF. V. v. HACKER,
PROF. R. v. JAKSCH, PROF. M. LÖWIT, PROF. E. LUDWIG,
PROF. E. NEUSSER, PROF. R. PALTAUF, PROF. A. v. ROSTHORN,
PROF. L. v. SCHRÖTTER UND PROF. A. WEICHSELBAUM.

(REDAKTION: PROF. H. CHIARI IN PRAG.)

XXIV. BAND (NEUE FOLGE, IV. BAND), JAHRG. 1903, HEFT VIII.

ABT. F. INTERNE MEDIZIN U. VERW. DISZIPLINEN, III. HEFT.

INHALT:

LÖWIT, Prof. Dr. M., und **SCHWARZ, Dr. KARL** (Innsbruck). — Über Baktericidie und Agglutination im Normalblute. (Mit 41 Tabellen im Texte.)

PICHLER, Dr. KARL (Klagenfurt). — Ein Fall von Haemangioma hepatis. Heilung durch Exstirpation.

HAIM, Dr. EMIL (Wien). — Über Knochenveränderungen bei akutem Gelenksrheumatismus im Röntgenbilde. (Hierzu Tafel III—VI.)

FERRANNINI, Prof. LUIGI (Palermo). — Über experimentelle Aorteninsufficienz. (Mit 2 Kurven und 12 Abbildungen im Texte.)



WIEN UND LEIPZIG.
WILHELM BRAUMÜLLER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
1903.

Ausgegeben Ende August 1903.

Verzeichnis der Mitarbeiter:

Prof. **H. Albrecht**, Wien. — Prof. **G. Anton**, Graz. — Prim. **E. v. Bamberger**, Wien. — Prof. **K. Bayer**, Prag. — Prof. **O. Bergmeister**, Wien. — Prof. **A. Birnbacher**, Graz. — Prim. **E. Bock**, Laibach. — Prof. **R. v. Braun-Fernwald**, Wien. — Prim. **K. Büdinger**, Wien. — Prof. **O. Chiari**, Wien. — Prof. **R. Chrobak**, Wien. — Prof. **F. Chvostek**, Wien. — Prof. **W. Czermak**, Prag. — Prof. **V. Czerny**, Heidelberg. — Prof. **P. Dittrich**, Prag. — Prof. **L. Ebner**, Graz. — Prof. **E. Ehrendorfer**, Innsbruck. — Prof. **S. Ehrmann**, Wien. — Prof. **A. Elschnig**, Wien. — Prof. **J. Englisch**, Wien. — Prof. **H. Eppinger**, Graz. — Prof. **A. Epstein**, Prag. — Prim. **H. v. Erlach**, Wien. — Prim. **Th. Escher**, Triest. — Prof. **Th. Escherich**, Wien. — Prim. **C. Ewald**, Wien. — Prof. **E. Finger**, Wien. — Doz. **W. Fischel**, Prag. — Doz. **R. Fischl**, Prag. — Prim. **O. Föderl**, Wien. — Prof. **L. Frankl v. Hochwart**, Wien. — Prof. **O. v. Franquè**, Prag. — Prof. **F. Ganghofner**, Prag. — Dir. **R. Gersuny**, Wien — Prof. **A. Ghon**, Wien. — Prof. **A. Haberda**, Wien. — Prof. **J. Habermann**, Graz. — Prof. **H. Hammer**, Brünn. — Prof. **M. Heitler**, Wien. — Prof. **E. Hering**, Leipzig. — Prof. **E. Hering**, Prag. — Prof. **C. Herzfeld**, Wien. — Prof. **J. Hochenegg**, Wien. — Prim. **C. Hödlmoser**, Sarajevo. — Prof. **K. B. Hofmann**, Graz. — Prof. **F. Hueppe**, Prag. — Prof. **H. Huppert**, Prag. — Prof. **A. v. Hüttenbrenner**, Wien. — Prof. **C. Ipsen**, Innsbruck. — Prof. **E. H. Kisch**, Prag. — Prof. **F. Kleinhans**, Prag. — Prof. **R. Klemensiewicz**, Graz. — Prof. **L. Knapp**, Prag. — Prim. **W. Knöpfelmacher**, Wien. — Prof. **A. Kolisko**, Wien. — Prim. **F. Kovács**, Wien. — Prof. **F. Kraus**, Berlin. — Doz. **R. Kraus**, Wien. — Prof. **R. Kretz**, Wien. — Prof. **E. Lang**, Wien. — Prof. **A. Lode**, Innsbruck. — Prof. **F. Loebisch**, Innsbruck. — Prof. **J. Loos**, Innsbruck. — Prof. **A. Lorenz**, Wien. — Prof. **H. Lorenz**, Graz. — Prof. **G. Lott**, Wien. — Prim. **J. Mader**, Wien. — Prof. **J. Mannaberg**, Wien. — Prof. **S. Mayer**, Prag. — Prof. **J. v. Mikulicz-Radecki**, Breslau. — Prof. **A. Monti**, Wien. — Prof. **F. Mraček**, Wien. — Prof. **I. Neumann**, Wien. — Prof. **H. Nothnagel**, Wien. — Prim. **F. Obermayer**, Wien. — Prof. **H. Obersteiner**, Wien. — Prof. **N. Ortner**, Wien. — Prof. **L. Oser**, Wien. — Prof. **A. Ott**, Prag. — Prof. **J. Pal**, Wien. — Prof. **E. Payr**, Graz. — Prof. **T. Petrina**, Prag. — Prim. **C. Pichler**, Klagenfurt. — Prof. **A. Pick**, Prag. — Prof. **Ph. J. Pick**, Prag. — Doz. **E. Pietrzikowski**, Prag. — Prof. **G. Pommer**, Innsbruck. — Doz. **A. Posselt**, Innsbruck. — Prof. **W. Prausnitz**, Graz. — Prim. **J. Preindlsberger**, Sarajevo. — Prof. **A. Pribram**, Prag. — Prim. **O. Purtscher**, Klagenfurt. — Prof. **E. Redlich**, Wien. — Prim. **L. Redtenbacher**, Wien — Prof. **A. v. Reuß**, Wien. Doz. **M. Richter**, Wien. — Prof. **H. Riedinger**, Brünn. — Prof **A. Schattenfroh**, Wien. — Prof. **F. Schauta**, Wien. — Prof. **E. Schiff**, Wien. — Pros. **F. Schlagenhaufer**, Wien. — Prof. **H. Schlesinger**, Wien. — Prof. **H. Schloffer**, Prag. — Prim. **J. Schnitzler**, Wien. — Prim. **F. Schnopfhagen**, Linz. — Prim. **F. Schopf**, Wien. — Prim. **R. Freih. Steiner v. Pfungen**, Wien. - Doz. **C. Sternberg**, Wien. — Prof. **E. v. Stoffella d'alta Rupe**, Wien. — Dir. Dr. **W. Svetlin**, Wien. — Prof. **F. Torggler**, Klagenfurt. — Prof. **V. Urbantschitsch**, Wien. — Prof. **K. Weil**, Prag. — Doz. **A. v. Weismayr**, Arco. — Prim. **L. Winternitz**, Wien. — Reg.-R. Prof. **W. Winternitz**, Wien. — Prof. **A. Wölfler**, Prag. — Prof. **E. Zaufal**, Prag. — Pros. **A. Zemann**, Wien. — Prof. **M. v. Zeißl**, Wien. — Prof. **R. v. Zeynek**, Wien.

Die **„ZEITSCHRIFT FÜR HEILKUNDE"** erscheint jährlich in 12 Heften von je zirka 5 Druckbogen Umfang.

Der **Abonnementspreis** für den Jahrgang (12 Hefte) beträgt *K* **36.— = M. 30.—.**

Der Abonnementspreis für die **einzelnen Abteilungen,** und zwar:

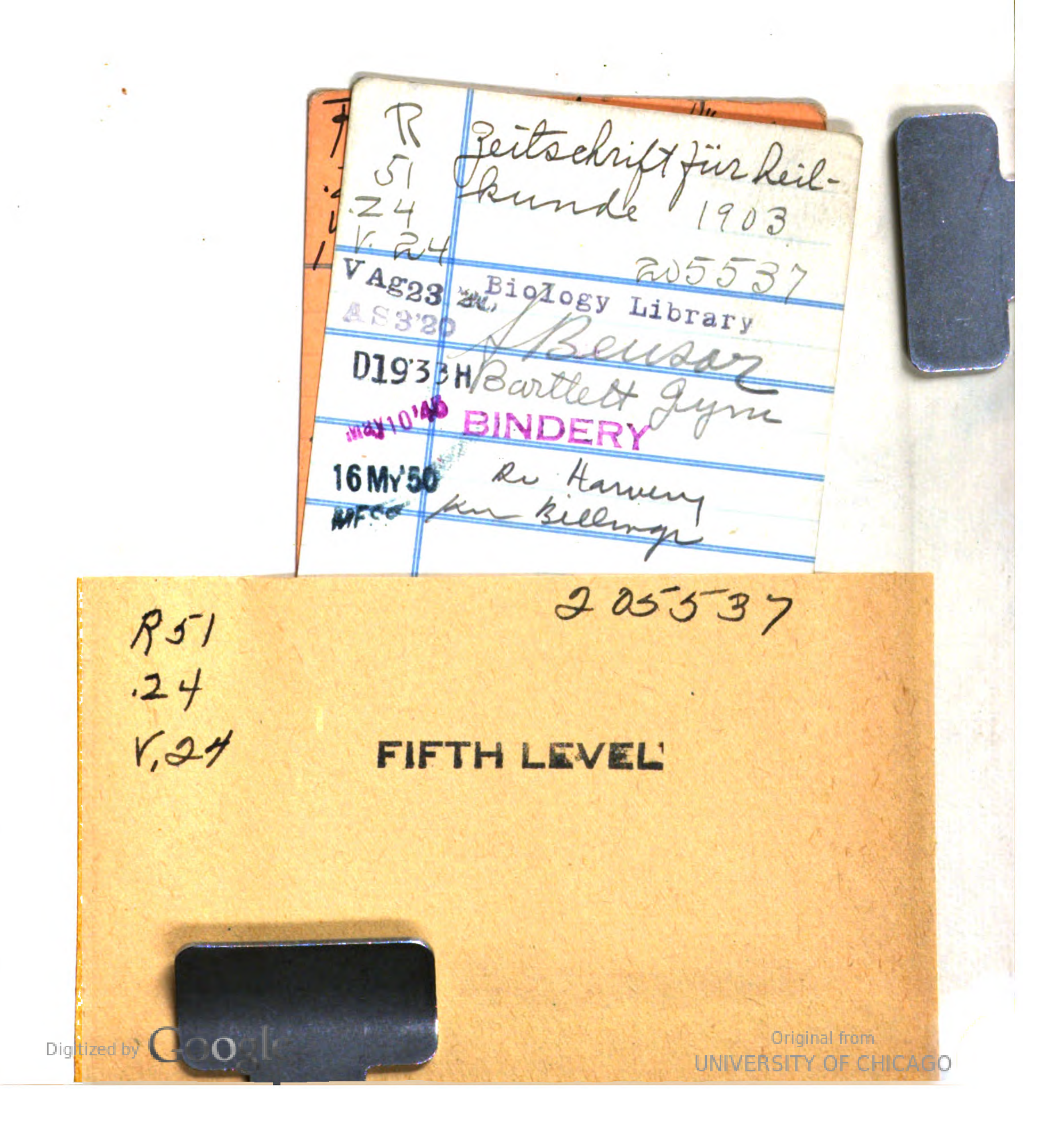
Interne Medizin u. verw. Disziplinen (4 Hefte),
Chirurgie u. verw. Disziplinen (4 Hefte) und
Patholog. Anatomie u. verw. Disziplinen (4 Hefte),

ist *K* **12.— = M. 10.—** für jede Abteilung.

Zuschriften für die Redaktion sind zu richten an Herrn Professor **H. Chiari, Prag,** II. Krankenhausgasse 4.



Verantwortlicher Redakteur: Ludwig Werner. — Druck von Friedrich Jasper in Wien.


R
51
.24
V. 24
Zeitschrift für Heilkunde 1903
205537
Biology Library
BINDERY
16 MY'50
205537
R51
.24
V.24
FIFTH LEVEL

